

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin am Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

**MR-gesteuerte HIFU- (high-intensity focused ultrasound)
Ablation zur nicht-invasiven Therapie von
symptomatischen Uterusmyomen mit einem neuartigen,
integrierten MR-System:
Klinische Anwendung, Effektivität und Sicherheit**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Hannes Ruhnke
aus Neubrandenburg

2012

| | |
|---------------|---|
| Dekan: | Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer |
| 1. Gutachter: | Herr Priv. Doz. Dr. med. P. Hunold |
| 2. Gutachter: | Frau Prof. Dr. rer. nat. S. Kasimir-Bauer |

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Mai 2013

Teile dieser Arbeit wurden bereits publiziert:

Ruhnke H, Eckey T, Bohlmann MK, Beldoch M, Neumann A, Agic A, Hägele J, Diedrich K, Barkhausen J, Hunold P (2013):
MR-gesteuerte HIFU-Behandlung symptomatischer Uterusmyome mit neuartiger „Feedback“-regulierter volumetrischer Ablation: Effektivität und klinische Praxis. Fortschr Röntgenstr [in press]

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Einleitung..... | 6 |
| 1.1 | Das Uterusmyom | 6 |
| 1.1.1 | Ätiologie | 7 |
| 1.1.2 | Symptomatik | 8 |
| 1.1.3 | Diagnostik | 9 |
| 1.1.4 | Therapieoptionen | 9 |
| 1.2 | Hoch intensiver fokussierter Ultraschall..... | 10 |
| 1.2.1 | Theoretische Grundlagen | 11 |
| 1.2.2 | Therapieüberwachung | 13 |
| 1.3 | MR-guided HIFU | 14 |
| 1.3.1 | Theoretische Grundlagen der MR-Thermometrie | 14 |
| 1.3.2 | Klinische HIFU-Anwendungsgebiete | 16 |
| 1.3.3 | Mögliche Indikationen | 17 |
| 1.3.4 | MR-guided HIFU-Systeme in klinischer Anwendung | 19 |
| 1.4 | Fragestellung | 20 |
| 2 | Material und Methoden | 21 |
| 2.1 | Patienten..... | 21 |
| 2.1.1 | Ein- und Ausschlusskriterien | 21 |
| 2.1.2 | Epidemiologische Daten | 22 |
| 2.2 | Diagnostische MRT-Voruntersuchung..... | 25 |
| 2.3 | Therapie..... | 26 |
| 2.3.1 | Gerätevorbereitung | 27 |
| 2.3.2 | Patientenvorbereitung | 27 |
| 2.3.3 | Lagerung | 28 |
| 2.3.4 | Planung | 29 |
| 2.3.5 | Sonifikation | 31 |
| 2.3.6 | Therapieüberwachung | 32 |
| 2.3.7 | Therapieabbruch | 33 |
| 2.3.8 | Therapiekontrolle | 34 |
| 2.3.9 | Posttherapeutischer Klinikaufenthalt | 34 |
| 2.4 | Nachuntersuchungen | 34 |
| 2.4.1 | Patientenbefragung | 34 |
| 2.4.2 | Kontrolluntersuchungen | 35 |
| 2.5 | Datenauswertung..... | 35 |
| 2.5.1 | Therapiedauer | 35 |
| 2.5.2 | Volumenänderung der therapierten Myome | 36 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 2.5.3 | <i>Erfassung des erzeugten Perfusionsschadens</i> | 37 |
| 2.5.4 | <i>Auswertung von Behandlungseffektivität und Überwachungssicherheit</i> | 38 |
| 2.5.5 | <i>Auswertung der genutzten Therapiezellen</i> | 39 |
| 2.5.6 | <i>Auswertung der Symptomatik mittels UFS-QoL</i> | 39 |
| 2.6 | Statistik | 40 |
| 3 | Ergebnisse..... | 41 |
| 3.1 | Therapie..... | 41 |
| 3.1.1 | <i>Auswertung der einzelnen Sonifikationen</i> | 41 |
| 3.1.2 | <i>Behandlungseffektivität</i> | 44 |
| 3.1.3 | <i>Überwachungssicherheit</i> | 46 |
| 3.1.4 | <i>Therapiedauer</i> | 48 |
| 3.1.5 | <i>Verträglichkeit der Therapie</i> | 51 |
| 3.2 | Kontrollphase | 52 |
| 3.3 | Verlaufsbeobachtung | 53 |
| 3.3.1 | <i>Entwicklung des Myomvolumens</i> | 53 |
| 3.3.2 | <i>Entwicklung des Ablationsvolumens</i> | 56 |
| 3.3.3 | <i>Entwicklung der Symptomatik</i> | 57 |
| 3.4 | Gebrauch der Feedback-Technologie | 60 |
| 4 | Diskussion..... | 66 |
| 4.1 | Patienten..... | 66 |
| 4.2 | Therapie..... | 66 |
| 4.2.1 | <i>Therapiedauer</i> | 66 |
| 4.2.2 | <i>Nutzen der volumetrischen Sonifikation</i> | 69 |
| 4.2.3 | <i>Behandlungseffektivität</i> | 70 |
| 4.2.4 | <i>Überwachungssicherheit</i> | 73 |
| 4.2.5 | <i>Therapieverträglichkeit und Nebenwirkungsprofil</i> | 77 |
| 4.3 | Entwicklung des Myomvolumens | 79 |
| 4.4 | Entwicklung der Symptomatik | 83 |
| 4.5 | Gebrauch der Feedback-Technologie | 86 |
| 5 | Schlussfolgerung..... | 89 |
| 6 | Zusammenfassung..... | 90 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 91 |
| 8 | Anhang..... | 99 |
| 9 | Danksagung..... | 101 |
| 10 | Lebenslauf | 102 |

1 Einleitung

1.1 Das Uterusmyom

Uterusmyome, auch bezeichnet als Leiomyome, sind benigne, monoklonale Tumoren der glatten Muskulatur des Myometriums. Das Myom ist der häufigste benigne Tumor prämenopausaler Frauen. Es macht zwischen 70 und 80% aller Neubildungen des weiblichen Genitaltraktes aus und stellt den führenden Grund für die Hysterektomie gebärfähiger Frauen dar (Stewart, 2001).

Studien zur Prävalenz und Inzidenz gehen davon aus, dass bis zu 50% aller prämenopausalen Frauen Uterusmyome haben und dass die kumulative Inzidenz des Myoms im Alter von 50 Jahren sogar bei 70 bis 80% liegt (Day Baird et al., 2003). Symptomatisch relevant werden Myome bei bis zu 25% aller Frauen (Stewart, 2001).

Man unterteilt Myome hinsichtlich ihrer Lage in submukös, intramural, subserös oder gestielt. Intramural gelegene Myome sind mit einem Anteil von 55% am häufigsten, subseröse Myome haben eine relative Häufigkeit von 40%, submuköse und gestielte Myome sind mit einem Vorkommen von 2,5% eher selten (Jonat et al., 2007). Submuköse Myome wölben sich in das Cavum uteri vor, intramurale dehnen sich innerhalb der Wand aus und subseröse Myome führen zur klassischen irregulären Form der Außenwand des Uterus. Häufig zeigen sich die Myome jedoch nicht nur einer Subgruppe streng zugehörig und bilden Mischformen, welche in Abbildung 1 mit A, B und C gekennzeichnet sind.

Die hohe Prävalenz, die Vielzahl der Symptome und die damit einhergehende Minderung der Lebensqualität begründen sowohl die hohe Relevanz des Uterusmyoms in der klinischen Praxis als auch das Interesse der Forschung.

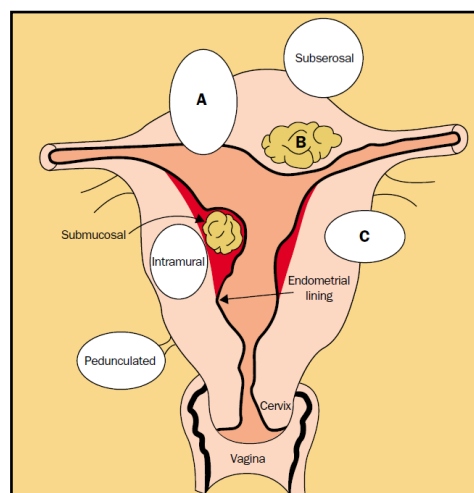


Abbildung 1: Lokalisation von Myomen innerhalb des Uterus (Stewart, 2001).

1.1.1 Ätiologie

Auch wenn die genauen Auslöser des Tumorwachstums noch unbekannt sind, wurden Fortschritte im Verständnis der Ätiologie gemacht, vor allem im Hinblick auf hormonelle und genetische Faktoren und die Rolle von Wachstumsfaktoren.

Myome sind monoklonale Tumoren und in ca. 40% nachweislich chromosomal abnormal (Flake et al., 2003). Es wurden mehr als 100 fehlregulierte Gene ausfindig gemacht, die Zellwachstum, -differenzierung, -proliferation und Mitose zu regulieren scheinen.

Die Hormone Progesteron und Östrogen spielen ebenfalls eine entscheidende Rolle für das Wachstum. Myome werden nur sehr selten vor der Pubertät diagnostiziert und bilden sich häufig postmenopausal zurück. Faktoren, die die Östrogenausschüttung erhöhen, wie eine frühe Menarche oder Adipositas, erhöhen die Inzidenz. Es konnte gezeigt werden, dass Östrogen- und Progesteronrezeptoren in Myomzellen überexprimiert werden und Myome somit eine stärkere Proliferation während des Menstruationszyklus aufweisen als normales Myometrium (Cook, Walker, 2004). Ebenso werden viele Wachstumsfaktoren lokal vermehrt gebildet und verstärken das Wachstum glatter Muskelzellen und der Extrazellulärmatrix (transforming growth factor β), die DNA-Synthese (epidermal growth factor) oder die Angiogenese (vascular endothelial growth factor) (Flake et al., 2003).

Der Einfluss genetischer Faktoren führt dazu, dass Frauen, deren erstgradige Verwandte Myome haben, ein 2,5-fach erhöhtes Risiko besitzen, Uterusmyome zu entwickeln (Schwartz et al., 2000). Die Auswirkungen diätetischer Maßnahmen, sportlicher Aktivität oder oraler Kontrazeption sind noch nicht hinreichend geklärt (Chiaffarino et al., 1999, Parazzini et al., 1992, Wyshak et al., 1986). Schwangerschaften verringern die Inzidenz symptomatischer Uterusmyome. Das postpartale Myometrium bildet sich zu normalem Gewicht und physiologischer Zellgröße zurück, der Blutfluss wird verringert. Dieser Umbauprozess scheint auch für die postpartale Involution von Myomen verantwortlich zu sein (Burbank, 2004).

Neue Studien beschäftigen sich zudem mit dem Einfluss genitaler Infektionen, z.B. durch das Herpes simplex Virus I und II, das Cytomegalievirus, Chlamydien und das Epstein-Barr-Virus, wobei der Einfluss solcher Erreger erst in größeren Studien genauer analysiert werden muss (Laughlin et al., 2010).

1.1.2 Symptomatik

Uterusmyome können eine Reihe von Symptomen verursachen. Obwohl nicht mit einer Zunahme der Mortalität assoziiert, führen sie doch zu erhöhter Morbidität und einem Rückgang der Lebensqualität. Auch wenn das Risiko einer malignen Entartung in ein Leiomyosarkom sehr gering ist ($<1\%$), kann es zu anderen ernsthaften Komplikationen wie Uterustorsion oder akuten Blutungen kommen (Chapman, ter Haar, 2007).

Verstärkte Blutungen werden von Frauen mit einem Myom signifikant häufiger angegeben als von gesunden Frauen (46% vs. 28%), wobei das Risiko für diese Symptomatik mit zunehmender Tumorgroße steigt (Wegienka et al., 2003).

Milde bis schwere Dyspareunie tritt bei Frauen mit Myomen mit einer Odds Ratio von 2,8 und zyklusunabhängige Unterleibsschmerzen mit einer Odds Ratio von 2,6 vermehrt auf. Anders verhält es sich in einer populationsbasierten Gruppe von Frauen bei Dysmenorrhoe. Mit einer Odds Ratio von 1,1 gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen Erkrankten und Gesunden. Anzahl und Größe der Myome haben keinen Einfluss auf die Schmerzsymptomatik (Lippman et al., 2003).

Klinische Studien zum therapeutischen Nutzen einer Myomtherapie zeigen jedoch einen deutlichen Rückgang von Dysmenorrhoe bei bis zu 77% der therapierten Frauen und eine Verbesserung der Menorrhagie bei bis zu 83% der Patientinnen.

Weitere Symptome der Leiomyome sind Pollakisurie und Nykturie. Diese bessern sich in Abhängigkeit von der erreichten therapeutischen Größenregredienz. Pron et al. zeigten einen starken Rückgang der Pollakisurie bei 53% und einen milden Rückgang bei 15% der mittels arterieller Embolisation behandelten Patientinnen bei einer mittleren Myomvolumenreduktion von 42% (Pron et al., 2003). Größenabhängige Symptome wie Spannungs- oder Druckgefühl im Unterleib steigen mit zunehmendem Uterusvolumen, sind aber sehr variabel und unterliegen meist einer vagen Beschreibung durch die Patientinnen (Gupta et al., 2008).

Myome haben einen Anteil von 2-3% an allen Ursachen der Infertilität (Buttram, Reiter, 1981). Die Fertilität wird vor allem durch submuköse Myome herabgesetzt. Die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft beträgt für Frauen mit submukösen Myomen 0,363 (Odds Ratio) gegenüber Gesunden, die Spontanabortrate 1,678. Die Entfernung dieser Tumore kann die Fähigkeit zur Schwangerschaft verbessern (Pritts et al., 2009).

1.1.3 Diagnostik

Sehr große, klinisch relevante Myome können mitunter schon durch eine bimanuelle Untersuchung des Uterus aufgrund der unregelmäßigen Form und der verhärteten Konsistenz diagnostiziert werden. Dies gilt vor allem für subseröse und intramurale Myome. Insbesondere submuköse und kleinere Tumore bedürfen jedoch meist der bildgebenden Diagnostik durch den Gynäkologen oder Radiologen (Parker, 2007).

Der transvaginale Ultraschall ist das am leichtesten zugängliche, einfachste und kostengünstigste Untersuchungsverfahren und steht somit am Anfang der diagnostischen Leiter. Myome können sich im Ultraschall variabel darstellen, erscheinen jedoch meist als gut abgrenzbare, echoarme Tumore mit heterogenem Binnenmuster.

Die zeit- und kostenaufwändigere Magnetresonanztomographie (MRT) ist die sicherste Methode zur exakten Darstellung von Größe, Position und Anzahl von Uterusmyomen unabhängig von ihrer Lage. Außerdem ist sie eine untersucherunabhängige Alternative, die lediglich durch die allgemein bekannten Kontraindikationen für die MRT in ihrer Anwendbarkeit begrenzt wird (Dueholm et al., 2002). Typischerweise stellen sich Uterusmyome als glatt-begrenzte, homogene Tumore dar, die in T₂-gewichteten Sequenzen hypointens und nach intravenöser Kontrastmittelgabe signalreich erscheinen. Hohe Signalintensitäten in nativen T₂-gewichteten Bildern sprechen für flüssigkeitsreiches Gewebe (Shen et al., 2009). Die MRT ist weniger invasiv als der transvaginale Ultraschall und die Hysteroskopie.

1.1.4 Therapieoptionen

Zur Therapie symptomatischer Uterusmyome stehen eine Reihe medikamentöser und invasiver Alternativen zur Verfügung. Aufgrund der sehr niedrigen Rate einer malignen Entartung ist bei asymptomatischen Myomen keine spezifische Therapie erforderlich und eine regelmäßige Kontrolle vertretbar (Luciano, 2009). In den letzten Jahren ist der Erhalt des Uterus, besonders bei bestehendem Schwangerschaftswunsch, immer wichtiger für die Patientinnen geworden. Weniger invasive Therapieoptionen rücken auch hier zunehmend in den Vordergrund (Floridon et al., 2001).

Die medikamentöse Therapie z.B. mit Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) bewirkt eine Absenkung der Östrogen- und Progesteronkonzentrationen im Blut und somit eine Herunterregulation von Luteinisierendem Hormon (LH) und Follikel stimulierendem Hormon (FSH), wodurch der von diesen Hormonen ausgehende Wachstumsreiz gesenkt werden kann. Mifepriston, ein Progesteron-Rezeptor-Antagonist und Wirkstoff der so

genannten "Abtreibungspille" RU-486, zeigt zwar ein besseres Nebenwirkungsprofil bei überzeugender Volumen- und Symptomreduktion. Langzeitergebnisse zu Größenentwicklung und Verträglichkeit stehen jedoch noch aus (Tropeano et al., 2008).

Eine vor allem in den letzten Jahren stärker etablierte, wenig invasive Behandlungsmöglichkeit ist die Embolisation der Arteriae uterinae (UAE = uterine artery embolisation). Dieses Verfahren beruht auf einer interventionellen Teilembolisation der Arteria uterina über einen inguinalen Zugangsweg. Meist werden Polyvinylalkohol-Partikel oder Tris-Acryl-Gelatine-Mikrosphären mit einer Größe von 350-900 µm als embolisierende Substanzen verwendet (Pron et al., 2003, Tropeano et al., 2008). Man nimmt an, dass der vorübergehend gestoppte oder zumindest stark verringerte Blutfluss zu einer irreversiblen ischämischen Nekrose und einer resultierenden Volumenreduktion führt, während das gesunde Myometrium in der Lage ist, diese Ischämie besser zu tolerieren und sich wieder zu erholen (Banu et al., 2007).

Andere minimalinvasive, MR-gesteuerte Behandlungsmöglichkeiten befinden sich in der klinischen Erprobung. Sowohl die perkutane Kryoablation als auch die perkutane Laserablation versprechen suffiziente Volumenreduktion bei ambulanter Durchführbarkeit und guter Therapieüberwachung durch die MRT (Hindley et al., 2002, Sakuhara et al., 2006).

Als operatives, organ- und fertilitätserhaltendes Verfahren stellt die hysteroskopische, laparoskopische oder abdominale Myomektomie oder Myomenukleation eine weniger radikale Alternative dar als die Hysterektomie, deren Erfolg von Größe, Lokalisation und Anzahl der Myome sowie der Erfahrung des Chirurgen abhängig ist. Grundsätzlich ist der laparoskopische Zugang der offenen Operation vorzuziehen (Luciano, 2009). Noch bis Anfang dieses Jahrtausends war die vaginale, laparoskopische oder abdominale Hysterektomie die Standardtherapie (Scialli, 1998).

1.2 Hoch intensiver fokussierter Ultraschall

Hoch intensiver fokussierter Ultraschall (*high-intensive focused ultrasound*, HIFU) bietet die Möglichkeit einer nichtinvasiven, gezielten Behandlung verschiedener Gewebe und ist Gegenstand experimenteller und klinischer Forschung in unterschiedlichen Anwendungsgebieten.

Die physikalischen und biologischen Effekte von HIFU wurden schon Anfang des letzten Jahrhunderts erstmals beschrieben (Wood, Loomis, 1927). In den ersten Jahrzehnten

fokussierte sich die Forschung auf die Therapie maligner Tumore, entweder allein mit Ultraschallwellen oder in Kombination mit Radio- bzw. Chemotherapie. Die therapeutischen Effekte divergierten jedoch deutlich von einer signifikanten Volumenreduktion bis zu einem postinterventionell verstärkten Wachstum (Kremkau, 1979). Die erste Arbeit zum Potential klinischer Anwendbarkeit wurde 1942 von Lynn et al. veröffentlicht und zeigte im Tierversuch, dass thermische Läsionen im Hirn erzielt werden konnten, die pathologische Gewebsveränderungen der untersuchten Gehirne und konsekutive Verhaltensänderungen verursachten (Lynn et al., 1942).

In den folgenden Jahrzehnten wurden viele Wege zur Anwendung therapeutischen Ultraschalls eingeschlagen, von der Behandlung tumorösen Gewebes über die Therapie entzündlicher Veränderungen bis hin zum Versuch des gefäßchirurgischen Gebrauchs.

1.2.1 Theoretische Grundlagen

Schallwellen oberhalb der menschlichen Hörschwelle von 16 kHz werden als Ultraschall bezeichnet. Sie sind an Materie gebunden und breiten sich in longitudinaler Richtung aus. Das Ausmaß der Schwächung von Schallwellen im Gewebe hängt von Kompressibilität und Dichte des zu durchdringenden Materials sowie von der verwendeten Frequenz ab. Die Absorption in Wasser ist geringer als in Weichgewebe, am höchsten in Knochen.

Die Generierung von Ultraschallwellen diagnostischer und therapeutischer Geräte beruht auf dem inversen piezoelektrischen Effekt. Legt man an Kristalle mit polaren Achsen, so genannte Piezokristalle, eine Wechselspannung an, so verformen sie sich periodisch mit der vorgegebenen Frequenz. Diese Oszillation erzeugt mechanische Schwingungen, die in Form von Wellen in kontinuierlicher Ausrichtung an die Umgebung abgegeben werden. Die diagnostische Sonographie macht sich zudem den direkten Piezoeffekt zu Nutze, indem die reflektierten Schallwellen an den Piezokristallen elektrische Spannungen auslösen, die in Bildsignale umgewandelt werden können (Martin, 1972).

Therapeutisch angewandter Ultraschall verursacht Gewebeschäden durch zwei verschiedene grundlegende Mechanismen. Der klinisch genutzte und kontrollierbare Mechanismus ist die Umwandlung von mechanischer Energie in Wärme. Jede Form von Ultraschallwellen erzeugt Wärme durch Reibung im Gewebe. Unter physiologischen Umständen bleibt diese minimale Erwärmung durch Diffusion und den vaskulären Wärmeabtransport jedoch ohne Wirkung. Übersteigt die Erhitzung die lokalen Kühlungsmechanismen, resultiert ein Temperaturanstieg im Gewebe (Kennedy et al., 2003). HIFU beruht auf dem Mechanismus, dass in einem vordefinierten Volumen eine Temperatur von mindestens ca. 56°C erreicht wird. In Abhängigkeit des erreichten

Temperaturanstiegs wird nach variabler Dauer der Temperatureinwirkung dann eine Koagulationsnekrose induziert (Hill et al., 1994, Shen et al., 2009). Bei weiterer Temperaturerhöhung im Fokus des Ultraschallfeldes auf Werte bis über 80°C führt auch eine sehr kurzfristige Einwirkung zu effektivem Zelluntergang (Hill et al., 1994).

Im Gegensatz zum diagnostischen Ultraschall mit Linear- oder Konvexschallköpfen wird die Fokussierung der Wellen beim HIFU vor allem durch einen konkaven Aufbau des Ultraschallsenders erreicht. Dieser Aufbau führt dazu, dass sich die Wellen in einem Punkt bündeln und dort die maximale Wärmeenergie erzeugen. Abbildung 2 verdeutlicht schematisch die Geometrie des Ultraschallfeldes. Das kegelförmig auf den *Ultraschallfokus* zulaufende Schallfeld bezeichnet man als *Nahfeld*. Die Ultraschallwellen, die sich hinter dem Ultraschallfokus wieder kegelförmig ausbreiten, werden als *Fernfeld* zusammengefasst.

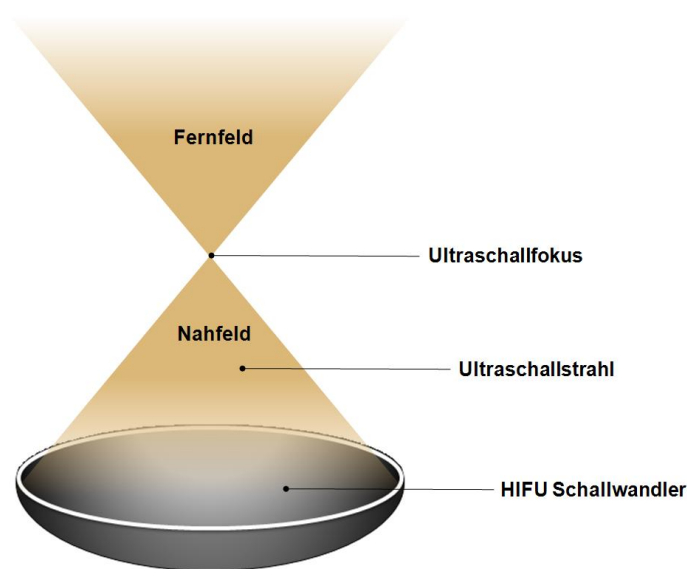


Abbildung 2: Geometrie des Ultraschallfeldes.

Bei einer typischerweise verwendeten Frequenz von 1,5 MHz werden im Ultraschallfokus Intensitäten von mehr als 1000 W/cm² erreicht, 10000mal mehr als im diagnostischen Einsatz (Chapman, ter Haar, 2007). Der Aufbau piezoelektrischer Einheiten wird im Allgemeinen als *Schallwandler* oder *Transducer* (engl.) bezeichnet, die Bestrahlung eines bestimmten Fokus *Sonifikation* oder *Sonication* (engl.).

Der zweite, schwer vorhersehbare Effekt beim Einsatz von hochenergetischem Ultraschall beruht auf dem Prinzip der instabilen Kavitation, einer Interaktion von Ultraschallwellen und physikalisch gelösten Gasen im Schallfeld. Die hohe Schwingungsamplitude der

Ultraschallwellen führt zu Vibration im Gewebe und kann so kurzzeitig starke Unterdrücke erzeugen, die dazu führen, dass Gase aus ihrem physikalisch gelösten Zustand in den gasförmigen Aggregatzustand in Form von kleinen Bläschen übergehen. Diese Bläschen können im Schallfeld oszillieren und unverzüglich wieder implodieren, was eine lokal hohe thermische und mechanische Energie freisetzt (Mason, 1998). Die exakte Form der resultierenden Gewebstnekrose lässt sich hierbei nur schlecht vorhersagen. Die Wahrscheinlichkeit der Kavitationsbildung hängt von der verwendeten Frequenz, Pulslänge und vor allem der verwendeten Intensität des Ultraschalls ab (Hynynen, 1991). Neben der rein mechanischen und thermischen Gewebsschädigung kann es darüber hinaus zur Freisetzung freier Radikale kommen.

Aufgrund der besseren Vorhersehbarkeit des rein thermischen, linearen Effektes soll die Kavitation bisher in der therapeutischen Anwendung vermieden werden. Mit steigender Erfahrung im Umgang mit hochenergetischem Ultraschall wird jedoch immer öfter versucht, das enorme energetische Potential der Kavitationsbildung in der klinischen Anwendung zu nutzen (Kennedy et al., 2003).

1.2.2 Therapieüberwachung

Aufgrund der hohen Energiedichte im Ultraschallfokus mit entsprechend schneller Wärmeentwicklung ist eine genaue Therapieüberwachung wichtig. Dazu haben sich bisher zwei Überwachungsmethoden bewährt, zum einen die Sonographie, zum anderen die Magnetresonanztomographie.

Bei der sonographischen Therapiekontrolle wird ein diagnostischer Schallkopf in fixierter Positionierung zum HIFU-Schallwandler verwendet, um eine permanente Überwachung des Therapiefokus zu gewährleisten. Die Ausdehnung der erzeugten Läsionen kann als Änderung der Echogenität im B-Mode verfolgt werden (Miller et al., 2004).

Die MRT ermöglicht die Überwachung der Sonifikationen mittels Echtzeit-Temperaturkarten des behandelten Gewebes und erfasst die eingebrachten thermischen Dosen, um so Voraussagen über den therapeutischen Erfolg treffen zu können (Chapman, ter Haar, 2007). Nach der Behandlung kann mithilfe kontrastmittelverstärkter Sequenzen der entstandene Perfusionsschaden sichtbar gemacht werden.

1.3 MR-guided HIFU

Vor allem in anatomisch unübersichtlichen Regionen ist eine lückenlose Temperaturüberwachung während der Therapie für eine Erfolgskontrolle und die Patientensicherheit unabdingbar. Auch bei Behandlungsplanung und -durchführung stellt die magnetresonanztomographische Bildgebung die beste Option dar.

Ultraschall bietet gegenüber der MRT die Vorteile der geringeren Anschaffungskosten und der besseren Verfügbarkeit. Während die sonographische Überwachung gute Ergebnisse in der Therapie schallkopfnaher Gebiete wie der Prostata liefert, ist sie für die Myomtherapie aufgrund der engen Lagebeziehung zu Darm und Beckenknochen und damit dem Einfluss von luft- und knochenbedingten Artefakten der MRT unterlegen. Die sonographische Bildqualität ist mitunter schlecht, besonders bei großen Eindringtiefen (Wu et al., 1998). Außerdem kann nicht der Temperaturanstieg im Zielgewebe, sondern erst die entstandene Nekrose visualisiert werden, was die Vermeidung nicht intendierter Läsionen erschwert.

Die MRT bietet neben einer exakten anatomischen Darstellung unabhängig von der Lage der Zielläsion insbesondere auch die Möglichkeit der Temperaturüberwachung des Gewebes in allen Dimensionen mit einer hinreichend guten räumlichen und zeitlichen Auflösung. Eine Reihe verschiedener MR-Parameter sind sensitiv für relative Temperaturänderungen, so z.B. die Protonendichte, der Diffusionskoeffizient und die Protonenresonanzfrequenz (Rieke, Butts Pauly, 2008). Obwohl nicht alle dieser Parameter in der heutigen Temperaturüberwachung berücksichtigt werden, ist die kernspintomographische Kontrolle ein sicheres und sensitives diagnostisches Mittel (Chung et al., 1999, McDannold et al., 2000).

1.3.1 Theoretische Grundlagen der MR-Thermometrie

Die physikalischen und chemischen Eigenschaften von Atomkernen mit ungerader Neutronenzahl bilden die Grundlage der MR-Bildgebung. Verschiedene Faktoren, die eine Temperaturabhängigkeit aufweisen, wie z.B. die Brown'sche Molekularbewegung oder die Ausbildung intermolekularer Bindungen, beeinflussen diese Eigenschaften. Somit kann die MRT relative Temperaturänderungen erfassen, indem die Änderungen der thermosensitiven Faktoren genutzt werden (Shen et al., 2009). Es stehen eine Reihe temperatursensitiver Sequenzen zur Verfügung, die sich entweder die Protonenresonanzfrequenz (PRF), den Diffusionskoeffizienten (D) oder die T_1 - und T_2 -Relaxationszeiten zunutze machen. Das lineare Verhalten und die exakte Temperaturabhängigkeit

sowie die Unabhängigkeit vom überwachten Gewebetyp machen die PRF-basierten, phasenabhängigen Messungen zur ersten Wahl vieler therapeutischer Verfahren (Rieke, Butts Pauly, 2008).

Die thermische Sensitivität der Protonenresonanzfrequenz als Methodik zum MR-Monitoring wurde von Ishihara et al. erstmals beschrieben (Ishihara et al., 1995). Seine Studie zeigte die hohe Präzision von weniger als 1°C Abweichung zur tatsächlichen Erwärmung bei Akquisitionszeiten von wenigen Sekunden pro Schicht. Die Resonanzfrequenz eines Atomkerns innerhalb eines Moleküls ist abhängig von dem lokalen Magnetfeld. Je stärker die Wirkung des Feldes, desto höher ist die Resonanzfrequenz der Protonen. Die Wasserstoffkerne in Wassermolekülen werden durch die Elektronen der Hülle vom umgebenden magnetischen Feld abgeschirmt. Ein Wasserstoffkern in einem freien Wassermolekül wird besser abgeschirmt als ein Kern in einem Molekül, welches über Wasserstoffbrückenbindungen mit anderen Molekülen interagiert. Solche Wasserstoffbrücken verzerren die Elektronenkonfiguration der einzelnen Moleküle und führen so zu einer reduzierten Abschirmung der Atomkerne. Der Anteil und die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen sind abhängig von der Gewebetemperatur (Nemethy, Scheraga, 1962).

Steigt die Temperatur, werden die Wasserstoffbrücken gedehnt, gebogen und gebrochen. Durch den Verlust dieser Bindungen erfahren die Wasserstoffkerne eine vermehrte Abschirmung durch ihre Elektronen. Dies führt zu einer Abschwächung des Einflusses durch das umgebende Magnetfeld und damit zu einer Verringerung der Resonanzfrequenz. Diese Änderung kann erfasst und in eine Temperaturkarte umgerechnet werden (Schneider et al., 1958). Die diesen Effekt beschreibende Elektronen-Abschirmungskonstante verhält sich über ein Temperaturspektrum von -15°C bis +100°C linear zur Temperaturänderung (Hindman, 1966). Damit ist die PRF-Änderung im therapeutisch relevanten Bereich zuverlässig und valide.

Zur Konstruktion der resultierenden Bilder werden "Gradienten Recalled Echo-"(GRE) Sequenzen verwendet, die die aus der Resonanzfrequenzänderung resultierenden Phasenverschiebungen messen (Ishihara et al., 1995). Um temperaturunabhängige Einflussfaktoren zu eliminieren, werden Subtraktionsbilder berechnet. Dabei wird vor der Sonifikation ein Bild akquiriert, welches von den während der Sonifikation entstehenden Bildern subtrahiert wird. Gradienten-Echo-Sequenzen haben den Vorteil kurzer Messzeiten. Dies ermöglicht zum einen eine zügige Bildakquisition, zum anderen vermindert es störende Bewegungs-artefakte. Da Bewegung von Gewebe ebenfalls mit einer Phasenverschiebung einhergeht, ist es wichtig, diesen Einfluss so gering wie möglich zu halten. Gerade im Bereich des Abdomens spielen Bewegungsartefakte im

Rahmen von Atemverschieblichkeit oder auch Darmmotilität eine große Rolle. Es konnte gezeigt werden, dass die Thermometrie durch Messung der PRF mit Ausnahme von Fettgewebe gewebsunabhängig ist, sogar wenn das Gewebe bereits koaguliert wurde (Peters et al., 1998).

Da im Fettgewebe kaum Wasserstoffbrücken vorkommen, ist hier die resultierende Sensitivität um einiges geringer, die Temperaturmessung darum in Fett sehr viel schwieriger und weniger abhängig von der Änderung der Protonenresonanzfrequenz. Daher ist es zur Vermeidung störender Artefakte notwendig, bei der Thermometrie intraabdomineller Organe fettgesättigte Sequenzen zu verwenden.

Neben der Visualisierung der Temperaturentwicklung ermöglicht die MR-Bildgebung die Erfassung der einwirkenden *thermischen Dosis*, einem Maß zur Erfassung von Wärmeenergie. Sapareto et al. entwickelten ein System zur Quantifizierung und Vergleichbarkeit thermischer Dosen (Sapareto, Dewey, 1984). Dabei wird die erreichte Temperatur als Funktion der Zeit während der Therapie gemessen und mit einer Referenztemperatur von 43°C korreliert. Dabei gilt, dass eine 240-minütige Gewebetemperatur von 43°C garantiert zur Gewebse Nekrose führt. Dementsprechend müssen für eine erfolgreiche Therapie 240 *Äquivalenzminuten* (240 EM) thermische Dosis im zu zerstörenden Gewebe erreicht werden. Die Ausdehnung dieses Bezirkes hängt von der erreichten Temperatur ab und wie lange diese gehalten wird.

1.3.2 Klinische HIFU-Anwendungsgebiete

Sowohl sonographisch als auch MR-gestützte minimalinvasive Behandlungsverfahren etablieren sich zunehmend im klinischen Alltag. Zunehmende Evidenz erlangt HIFU bei der Therapie des lokalisierten, nicht metastasierten Prostatakarzinoms. Der transrektale Zugang des Transducers mit einer integrierten sonographischen Überwachungseinheit (*Ablatherm[®]*) ermöglicht den Einsatz kleiner, günstiger und mobiler Geräte. In aktuellen klinischen Studien wird von bis zu 72% Rezidivfreiheit nach 5 Jahren berichtet (Uchida et al., 2009). Negative Biopsieraten von bis zu 92% nach erfolgter Behandlung in der Gruppe der Niedrig-Risiko-Patienten sprechen für eine gute Effektivität der HIFU-Therapie (Thuroff et al., 2003). Leider fehlen bis heute randomisierte prospektive Studien zum Vergleich mit der etablierten Strahlentherapie. Internationale Richtlinien sprechen bisher noch nicht von einer uneingeschränkten Gleichwertigkeit zu Prostatektomie oder Radiotherapie. HIFU der Prostata sollte darum vorerst Patienten vorbehalten bleiben, für die bewährte Methoden kontraindiziert sind (Lukka et al., 2010).

1.3.3 Mögliche Indikationen

Einen experimentellen Stellenwert nimmt HIFU in der Therapie lokalisierter Mammakarzinome ein. Prospektive Studien stehen noch aus, bisherige klinische Untersuchungen zeigen divergente Ergebnisse. Die Raten der erzielten vollständigen Tumornekrosen reichen dabei von 20% der behandelten Patientinnen (Zippel, Papa, 2005) bis zu einer Erfolgsrate von angeblich 100% (Wu et al., 2003). Goldstandard in der Therapie lokalisierter Mammakarzinome bleibt auch auf lange Sicht die brusterhaltende Operation. Auch im Hinblick auf die Überprüfung des Lymphknotenstatus der Patientinnen wird ein invasives Vorgehen bis auf weiteres unumgänglich sein (Schmitz et al., 2008).

Ein weiteres Anwendungsgebiet mit großem Potential ist die Behandlung von Lebertumoren. Dabei können sowohl Metastasen als auch primäre Leberzellkarzinome therapiert werden. Denkbar ist weiterhin die Niere als Zielorgan, wobei sowohl Leber als auch Niere aufgrund der Atembeweglichkeit eine Fokussachführung erforderlich machen. Klinische Studien konnten die Sicherheit und Durchführbarkeit beider Indikationen bestätigen. Eine komplette Tumorablation wurde bislang jedoch noch nicht erreicht (Illing et al., 2005). Neue Entwicklungen haben gezeigt, dass Rippen im Schallfenster keineswegs eine Kontraindikation für die Therapie des darunterliegenden Lebergewebes sein müssen. Die Entwicklung neuer Transducer mit separat steuerbaren Ultraschallelementen und automatischer Erkennung der atemverschieblichen Rippen ermöglicht die Sonifikation von Gewebe selektiv an den Rippen vorbei (Quesson et al., 2010). Mit der Entwicklung solcher und weiterer differenzierter Technologien werden sich immer mehr Anwendungsgebiete erschließen.

Auch der Knochen selbst ist Ziel fokussierter Ultraschalltherapie geworden. Sowohl primäre als auch sekundäre Knochentumore unterschiedlichster Dignität wurden bereits mit HIFU behandelt. Für 89% der von Chen et al. behandelten Patienten mit primären Knochentumoren im Stadium 2 bis 3 nach Enneking (Enneking et al., 1980) konnte eine komplette Zerstörung malignen Gewebes im Knochen mittels Computertomographie, Magnetresonanztomographie und Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) gezeigt werden (W. Chen et al., 2010).

Auch für die Pränatalmedizin mit ihrem schwierigen Zugang zum Neugeborenen wurden Anwendungen erprobt. So ist HIFU reproduzierbar in der Lage, Gefäße zu verschließen, wie es in der Therapie des embryonalen Transfusionssyndroms eineiiger Zwillinge von großem praktischem Interesse ist. Aufgrund der hohen Risiken für Kind und Mutter auf diesem Gebiet befindet sich diese Therapieoption jedoch noch im experimentellen Versuchsstadium (Denbow et al., 2000).

Für die Indikation der venösen Okklusion oberflächlicher Varizen wurden leichte, tragbare HIFU-Generatoren entwickelt, die eine kostengünstige, nichtinvasive Varizenversorgung ermöglichen. Erste experimentelle Ergebnisse zeigten auch auf diesem Gebiet ganz neue mögliche Wege für den klinischen Einsatz hochintensiven Ultraschalls (Henderson et al., 2010).

Ein praktikables Gebiet der Ultraschalltherapie stellt die Ablation von heißen Schilddrüsenknoten und Nebenschilddrüsenadenomen dar. Erste Fallberichte sprechen von komplikationslosen Therapien und rezidivfreien Langzeitintervallen (Esnault et al., 2010, Kovatcheva et al., 2010).

Für eine invasive Anwendung als Alternative zur Radiofrequenzablation in der Isolation der Pulmonalvenen bei Patienten mit therapierefraktärem paroxysmalem Vorhofflimmern wurden Transducer entwickelt, die so klein sind, dass sie einer Katheterspitze aufsitzen können. Mehrere klinische Studien wurden initiiert, die gleichwertige Langzeitergebnisse gegenüber der Radiofrequenzablation zeigen konnten (Metzner et al., 2010). Jedoch wurden bei dieser Anwendung schwere, mitunter letale Komplikationen, wie ösophago-atriale Fisteln, Herzbeuteltamponaden, Phrenikusläsionen und ischämische Hirninfarkte berichtet (Neven et al., 2010). Der therapeutische Nutzen steht somit bisher in keinem Verhältnis zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Alle genannten Anwendungen haben das Ziel, Gewebe durch eine thermisch induzierte Koagulationsnekrose zu zerstören. Eine ganz andere Nutzung hochintensiven fokussierten Ultraschalls liegt in der Aktivierung intravenös verabachter temperatur-sensitiver Liposomen an gewünschten Lokalisationen, um dort Medikamente freizusetzen, die lokal begrenzt wirken und damit systemische Nebenwirkungen senken.

Tierexperimentelle Studien zeigten die Effektivität der liposomalen Zerstörung durch pulsatil eingesetzten fokussierten Ultraschall und die vermehrte Anreicherung von Chemotherapeutika an den behandelten Lokalisationen (Dromi et al., 2007). Bis zu 70% der 150 bis 200 nm messenden Liposomen können somit in den gewünschten Arealen zerstört werden (D. Chen, Wu, 2010). Im Einsatz der liposomalen Aktivierung sind nur minimale Temperaturerhöhungen des Gewebes von bis zu 42°C über einen Zeitraum von etwa 2 min erforderlich. Eine primäre Gewebeerstörung ist hier nicht erwünscht.

1.3.4 MR-guided HIFU-Systeme in klinischer Anwendung

Im Jahr 2004 erfolgte die klinische Zulassung MR-gestützter HIFU-Therapie von Uterusmyomen durch die *FDA* (Food and Drug Administration). Das bis vor kurzem einzige zugelassene und in den meisten bisher veröffentlichten klinischen Studien verwendete Gerät ist das *ExAblate 2000* (InSightec, Haifa, Israel), kombiniert mit einem 1,5T-MRT des Herstellers GE (GE Signa, General Electric Health Care, Milwaukee, USA). Der integrierte Transducer hat einen Durchmesser von 12 cm, besteht aus 208 Einzelementen und arbeitet mit einer Frequenz von 1 bis 1,35 MHz. Der Durchmesser einer Therapiezone beträgt 4,5-6 mm (Tempany et al., 2003), der Fokus erreicht eine maximale Eindringtiefe von 12 cm (Stewart et al., 2006).

Ein weiteres System wird vor allem im asiatischen Raum genutzt. Das *JM 2.5C* (Chongqing Haifu Tech Co., Ltd., Chongqing, China) ist ebenfalls in ein 1,5T-MRT, in diesem Fall von der Firma Siemens (*Symphony*, Siemens, Deutschland), integriert. Der Transducer hat einen Durchmesser von 18 cm, eine maximale Eindringtiefe von 15 cm und arbeitet mit Frequenzen von 0,7 bis 1,2 MHz. Die Größe des Ultraschallfokus beträgt hier nur 2 mm im Durchmesser (Zhang et al., 2009).

Das von Philips HealthCare (Massachusetts, USA) entwickelte neue HIFU-Modul *Sonalleve* in Verbindung mit dem 1,5T- oder 3T-MRT *Achieva* zur Behandlung symptomatischer Uterusmyome verwendet eine neue Methode zur Sonifikation größerer Zielgebiete, die volumetrische Sonifikation. Dabei werden die bisher genutzte Technik der Punkt-für-Punkt-Sonifikation verlassen und größere Therapiearealen mittels dynamischer Ultraschallfokussierung therapiert. Damit werden Therapiezonendurchmesser von bis zu 16 mm erreicht. Dies soll die Therapiedauer verkürzen und den Anteil der Wartezeit aufgrund der vorgeschriebenen Abkühlungsphasen minimieren.

Des Weiteren findet im neuen System von Philips eine Temperaturfeedbackkontrolle Anwendung, die die Sonifikationsdauer von der gemessenen Temperatur abhängig macht und somit eine reliable Ablation unabhängig von beeinflussenden Gewebsparametern ermöglichen soll. Der 12 cm durchmessende Transducer ist ein Ultraschallsender aus 256 Einzelementen in einer konkaven Ausrichtung. Zur Steuerung des Ultraschallfokus kommen zwei Techniken zum Einsatz. Einerseits arbeitet der Transducer mit einer Phased-Array-Technik, das heißt die elektronische Verschiebung des Fokus wird durch eine Phasensteuerung der einzelnen Elemente erreicht. Durch die unterschiedlich starke Ansteuerung der Ultraschallsender entsteht ein Ultraschallfeld, dessen Fokus in bestimmten Grenzen schwenkbar ist. Eine schematische Übersicht der phasendifferenten Steuerung des Transducers gibt Abbildung 3.

Die zweite Möglichkeit zur Fokussteuerung ergibt sich aus der physischen Auslenkung des gesamten Transducers in allen drei Ebenen. Ein zentral im Transducer gelegener Empfänger dient der Kontrolle des Ultraschallfeldes und der Detektion von auftretenden Kavitationen oder Reflektionen und erhöht damit die therapeutische Sicherheit.

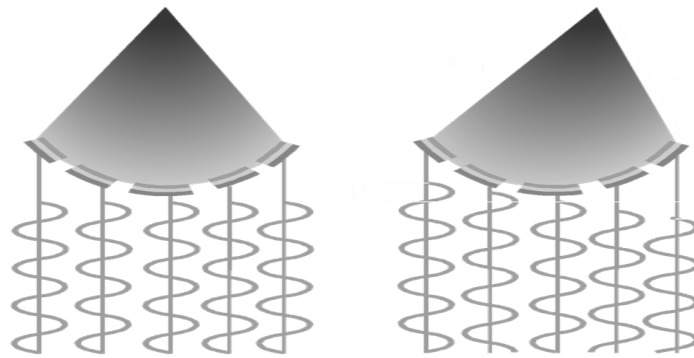


Abbildung 3: Fokussierung durch Phasensteuerung (Philips HealthCare).

Bei Frequenzen von 1,2 bzw. 1,5 MHz wird eine maximale Eindringtiefe von 14 cm erreicht. Dieses Gerät kam in der Universität zu Lübeck im Rahmen der Studie zum Einsatz.

1.4 Fragestellung

Ziel der prospektiven klinisch-experimentellen Studie ist die Evaluation von

- klinischer Effektivität,
- Einfluss auf die Symptomatik der Patientinnen,
- Sicherheit der MR-gesteuerten Therapieüberwachung und
- Wirksamkeit von Feedback-Technologie und volumetrischer Sonifikation

bei der Behandlung symptomatischer Uterusmyome.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Die vorliegende prospektive, nicht-randomisierte Studie wurde nach Prüfung und Zulassung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck an Frauen mit symptomatischen Uterusmyomen durchgeführt. Dafür wurden Patientinnen rekrutiert, die sich in der gynäkologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Lübeck vorstellten. Im Rahmen der Aufklärung über mögliche Therapieoptionen wurden die Frauen neben den etablierten Methoden auch über das Verfahren der nichtinvasiven Ablation des Uterusgewebes mittels HIFU informiert. Zeigten die Patientinnen Interesse an der Studienteilnahme, wurden sie durch den behandelnden Radiologen über den Verlauf der Studie und der eigentlichen Therapie aufgeklärt.

Die Behandlung der ersten vier Patientinnen war Teil einer von Philips initiierten prospektiven Multicenter-Studie zur Untersuchung der Durchführbarkeit und Sicherheit der Behandlung symptomatischer Uterusmyome mit dem neuartigen HIFU-System im Rahmen des klinischen Zulassungsverfahrens. Die Methodik der Datenerhebung war dabei von Philips vorgegeben, wurde aber für die Fragestellung dieser Dissertation modifiziert und erweitert. Philips hatte zu keiner Zeit Einfluss auf Art und Umfang der Datenerhebung, die Auswertung oder die Diskussion dieser Arbeit.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Nach Einwilligung zur Studienteilnahme wurde evaluiert, ob die Frauen die vorher festgelegten Einschlusskriterien erfüllen oder das Vorliegen eines Ausschlusskriteriums zur Ablehnung der Patientin führen musste.

Eine Zusammenfassung aller Ein- und Ausschlusskriterien und deren Beurteilungsmittel geben die Tabellen 1 und 2. Zur Kontrolle aller angegebenen Kriterien wurden die Patientinnen eingehend befragt sowie gynäkologisch und gegebenenfalls radiologisch untersucht. Nach Studieneinschluss wurde nach einer ausführlichen Aufklärung über die möglichen Risiken und Nebenwirkungen des Verfahrens genügend Bedenkzeit gewährt, um sich für eine Teilnahme an der Studie zu entscheiden.

Tabelle 1: Einschlusskriterien.

| Kriterium | Bewertung |
|--|----------------------------------|
| Nachweis eines Myoms | Sonographie oder MRT |
| Alter zwischen 18 und 59 Jahren | Geburtsdatum |
| Gewicht <140 kg bzw. BMI <35 kg/m ² | Gewicht- und Größenmessung |
| Prä- oder perimenopausal | FSH oder gynäkologische Anamnese |
| Symptom Severity Score ≥ 30 | UFS-QoL-Fragebogen |
| Zervixzellabstrich Pap I (Normalbefund) oder Pap II (entzündlich und/oder degenerativ verändert) | Pap-Abstrich |
| Dominantes Myom ≥ 3 cm und ≤ 12 cm | Sonographie oder MRT |

Tabelle 2: Ausschlusskriterien.

| Kriterium | Bewertung |
|---|----------------------------|
| Systemerkrankungen | Anamnese |
| Bestehender Schwangerschaftswunsch | Anamnese |
| Bestehende Schwangerschaft | Schwangerschaftstest |
| Starke Bauchwandvernarbung | Körperliche Untersuchung |
| Intraabdominelle Vernarbung oder chirurgische Clips | Anamnese, Sonographie, MRT |
| Allgemeine MRT-Kontraindikationen | MRT-Aufklärung |
| Kalzifikationen des Myoms | Sonographie, MRT |
| Kommunikationsbarriere | Anamnese |

2.1.2 Epidemiologische Daten

Von Januar 2010 bis Februar 2011 wurden in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Universität zu Lübeck 16 Frauen in 18 Therapiesitzungen therapiert, zwei der Patientinnen unterzogen sich auf persönlichen Wunsch und nach Absprache mit dem behandelnden Radiologen einer zweiten Behandlung. Zur besseren Übersichtlichkeit werden die Patientinnen im Folgenden durchgehend nummeriert.

Die Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Therapie 47 ± 4 Jahre alt (arithmetischer Mittelwert ± 1 SD, Spannweite 41-53) und hatten einen mittleren BMI von $23,2 \pm 2,9$ kg/m² (19,6-31,6). Vierzehn der 18 Frauen hatten, ausgehend von der Klassifikation der WHO aus dem Jahr 2008, demnach Normalgewicht (BMI 18,5-25), drei Personen waren präadipös (BMI 25-30), eine Patientin erstgradig adipös (BMI 30-35).

Die Lokalisation der Myome innerhalb der Uteruswand war bei 61% (11 von 18) der Patientinnen intramural, bei 22% (4 von 18) submukös und bei 17% (3 von 18) subserös. Alle Patientinnen litten unter myomassozierten Symptomen. Starke Blutungen waren die häufigsten Beschwerden, 15 der 18 Patientinnen gaben dies bei der Befragung an. 61% der Befragten litten unter häufigem Harndrang, 39% unter Schmerzen. Die folgenden Tabellen (Tab. 3, 4 und 5) geben eine Übersicht über Alter, Größe, Gewicht und BMI der Patientinnen, Lokalisation der diagnostizierten Myome und vorherrschende Symptomatik.

Tabelle 3: Allgemeine Personenangaben.

| Nr. | Alter [Jahre] | Gewicht [kg] | Größe [cm] | BMI [kg/m ²] |
|----------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|--------------------------|
| 1 | 40 | 54 | 157 | 21,9 |
| 2 | 50 | 73 | 167 | 26,2 |
| 3 | 45 | 65 | 169 | 22,8 |
| 4 | 52 | 72 | 170 | 24,9 |
| 5 | 46 | 55 | 164 | 20,4 |
| 6 | 45 | 57 | 167 | 20,4 |
| 7 | 45 | 65 | 169 | 22,8 |
| 8 | 51 | 73 | 167 | 26,2 |
| 9 | 41 | 83 | 162 | 31,6 |
| 10 | 43 | 66 | 169 | 23,1 |
| 11 | 49 | 72 | 168 | 25,5 |
| 12 | 51 | 55 | 158 | 22,0 |
| 13 | 50 | 57 | 164 | 21,2 |
| 14 | 41 | 65 | 175 | 21,2 |
| 15 | 42 | 58 | 172 | 19,6 |
| 16 | 48 | 58 | 159 | 22,9 |
| 17 | 48 | 70 | 170 | 24,2 |
| 18 | 53 | 65 | 175 | 21,2 |
| Mittelwert ± SD | 46,8 ±4,1 | 64,6 ±8,1 | 167 ±5,3 | 23,2 ±2,9 |

Tabelle 4: Art und Lokalisation der Myome und assoziierte Symptomatik.

| Nr. | Diagnose | Lokalisation | Symptome |
|-----|--|--------------|---|
| 1 | Großes singuläres Myom | intramural | starke Blutungen, Pollakisurie |
| 2 | Uterus multimyomatosus | intramural | starke Blutungen, Schmerzen, Spannungs- und Druckgefühl |
| 3 | Großes singuläres Myom | intramural | starke Blutungen, Schmerzen, Spannungs- und Druckgefühl, Meteorismus |
| 4 | Großes Myom bei Uterus multimyomatosus | subserös | Schwankungen der Dauer und Frequenz der Periode, Pollakisurie, Meteorismus |
| 5 | Großes Myom bei Uterus multimyomatosus | intramural | starke Blutungen, Spannungs- und Druckgefühl |
| 6 | Großes singuläres Myom | intramural | starke Blutungen, Spannungs- und Druckgefühl, Pollakisurie, Nykturie |
| 7 | Großes singuläres Myom | intramural | starke Blutungen, Pollakisurie |
| 8 | Uterus multimyomatosus | intramural | starke Blutungen, Schmerzen |
| 9 | Uterus multimyomatosus | subserös | Meteorismus, Pollakisurie, |
| 10 | Uterus multimyomatosus | subserös | starke Blutungen, Schmerzen, Pollakisurie, Spannungs- und Druckgefühl |
| 11 | Großes singuläres Myom | intramural | Pollakisurie, Meteorismus |
| 12 | Großes singuläres Myom | submukös | starke Blutungen, Blutgerinnselabgang, Schwankung der Blutungsdauer, Spannungs- und Druckgefühl, Pollakisurie |
| 13 | 2 große Myome | intramural | starke Blutungen, Blutgerinnselabgang, Schwankung der Blutungsdauer, Müdigkeit |
| 14 | 2 große Myome | submukös | starke Blutungen, Pollakisurie, Schmerzen, Blutgerinnselabgang, Nykturie |
| 15 | Großes Myom bei Uterus multimyomatosus | intramural | starke Blutungen, Obstipation, Schmerzen, Schwankung der Blutungsdauer, Müdigkeit |
| 16 | Großes singuläres Myom | intramural | starke Blutungen, Pollakisurie, Nykturie, Schmerzen, Müdigkeit |
| 17 | Großes singuläres Myom | submukös | starke Blutungen, Blutgerinnselabgang, Schwankungen der Blutungsdauer, Pollakisurie, Müdigkeit |
| 18 | Großes Myom bei Uterus multimyomatosus | submukös | starke Blutungen, Meteorismus, Obstipation, Pollakisurie |

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung einzelner Symptome.

| Symptom | Häufigkeit absolut | Häufigkeit in % |
|------------------------------|--------------------|-----------------|
| starke Blutung | 15 | 83 |
| Pollakisurie | 11 | 61 |
| Schmerzen | 7 | 39 |
| Spannungs- und Druckgefühl | 6 | 33 |
| Schwankung der Periodendauer | 5 | 28 |
| Meteorismus | 5 | 28 |
| Blutgerinnselabgang | 4 | 22 |
| Müdigkeit | 4 | 22 |
| Nykturie | 3 | 17 |
| Obstipation | 2 | 11 |

Drei potenzielle Patientinnen wurden im Rahmen der Evaluation der Ein- und Ausschlusskriterien nicht zu Teilnahme an der Studie zugelassen. Aufgrund der Zuweisung durch die gynäkologische Ambulanz der Universität zu Lübeck erfolgte eine Vorselektion der Patientinnen, die eine geringe Ablehnungsrate von Seiten des Radiologischen Institutes zur Folge hatte. Eine Patientin überschritt das für die Studie festgelegte Höchstgewicht, eine andere litt an schwerwiegenden systemischen Erkrankungen (starker Bluthochdruck, COPD). Ebenso musste ein Ausschluss aufgrund der Angabe eines zukünftigen Schwangerschaftswunsches erfolgen. Somit wurden 85% der vorgestellten Patientinnen (18 von 21) in die Studie eingeschlossen.

2.2 Diagnostische MRT-Voruntersuchung

Alle eingeschlossenen Patientinnen unterzogen sich nach Vorstellung in der gynäkologischen Ambulanz mit Anamnese, klinischer Untersuchung und Sonographie zunächst einer diagnostischen MRT des Beckens. Anhand derer wurden die Myome quantifiziert und die behandelbaren Tumore bestimmt. Dabei sollte ein Behandlungsvolumen von insgesamt 250 ml nicht überschritten, nicht mehr als 50% eines Myoms therapiert und nicht mehr als fünf Myome in einer Sitzung behandelt werden. Gestielte Myome wurden nicht behandelt.

Die Bilder wurden in einem 1,5T-MRT (*Achieva*, Philips HealthCare) akquiriert. Die anatomische Beurteilung erfolgte mittels T₂-gewichteter Turbo Spin Echo Sequenzen in sagittaler Ebene. Zur Beurteilung etwaiger Darminterposition wurde präinterventionell

außerdem eine BFFE 3D Sequenz angefertigt. Zur Beurteilung der Kontrastmittelaufnahme des Myomgewebes wurden zudem T₁-gewichtete fettgesättigte 3D Gradienten Echo (*Thrive*-) Bilder nach intravenöser Kontrastmittelgabe in koronarer und sagittaler Ebene generiert. Tabelle 6 gibt einen Überblick der genutzten MR-Sequenzen und zugehöriger Bildparameter.

Tabelle 6: Übersicht der genutzten MR-Sequenzen für diagnostische Voruntersuchung und Therapiesitzung.

| Sequenz | Schichtdicke [mm] | TR [ms] | TE [ms] | Gap [mm] | Filpwinkel [°] | Auflösung [Voxel] |
|--|----------------------|------------|------------|-------------|-------------------|----------------------|
| T2 3D (Turbo Spin Echo) | 2,3 | 1000 | 130 | 1,15 | 90 | 512x512 |
| BFFE 3D sagittal (T1 Fast Field Echo) | 2,5 | 3,75 | 1,9 | 1,25 | 20 | 512x512 |
| Thrive NoContrast (Gradienten Echo) | 2,5 | 6,6 | 3,3 | 1,25 | 10 | 512x512 |
| Thrive Contrast (Gradienten Echo) | 2,5 | 6,6 | 3,3 | 1,25 | 10 | 512x512 |
| Membrane Bubble Detection (T1 Fast Field Echo) | 2,5 | 120 | 15 | 2,5 | 60 | 800x800 |
| Skin Bubble Detection (T1 Fast Field Echo) | 2,5 | 150 | 15 | 2,5 | 60 | 800x800 |
| MR Thermometrie | 7 | 6,6 | 3,2 | - | 10 | - |

2.3 Therapie

Die Behandlungen wurden stets in einem Team aus Radiologen und MTRA durchgeführt. Dabei waren für alle Studienteilnehmerinnen dieselben Personen verantwortlich. So konnte der Einfluss interindividueller Unterschiede in Behandlungsablauf und -methodik ausgeschlossen werden. Die Therapie erfolgte stets nach dem beschriebenen Schema.

2.3.1 Gerätevorbereitung

Zur Therapie ist ein Geräteumbau des primär diagnostisch genutzten 1,5T-MRT-Scanners notwendig. Dies erforderte den Austausch der MR-Liege durch eine Liege mit dem integrierten HIFU-Transducer sowie den Anschluss einer speziellen Signalempfangsspule.

Nach Installation der HIFU-Liege wurden die HIFU-Steuerungskonsole und der für den HIFU-Betrieb benötigte Generator zur Induktion und Steuerung des Phased-Array-Elements in Betrieb genommen. Im Anschluss an die Initialisierung und den Ablauf einiger systembedingter Kontrollprogramme musste nach jedem Umbau eine Testsonifikation in einem Phantom durchgeführt werden, um die korrekte Funktion von Transducer und Temperaturüberwachung zu gewährleisten. Die Dauer und etwaige Probleme bei der Installation wurden bei jeder Therapiesitzung dokumentiert, um den nötigen Zeitaufwand im klinischen Alltag bewerten zu können. Nach Ende einer Therapiesitzung wurde die HIFU-Software beendet und die HIFU-Liege wieder gegen den im diagnostischen Einsatz befindlichen Aufbau ausgetauscht.

2.3.2 Patientenvorbereitung

Becken- und Bauchregion der Patientin sollten ein bis drei Tage vor der Therapie depiliert werden, um eine glatte Hautoberfläche zu gewährleisten. Am Behandlungstag wurde zum Ausschluss einer Gravidität ein Schwangerschaftstest mittels Urinuntersuchung durchgeführt. Ebenso wurde eine Befragung zu allgemeinen personenbezogenen Daten sowie zur subjektiven Einschätzung der vorherrschenden Beschwerden durchgeführt. Dazu gehörten Daten über Gewicht, Größe und ethnischer Herkunft, vorangegangener Schwangerschaften und Geburten, eine Menstruations- und Kontrazeptionsanamnese sowie Informationen über andere Erkrankungen und Medikamenteneinnahme der Patientinnen. Dafür wurde ein einheitlicher Fragenkatalog verwendet.

Zur Bestimmung der durch das Myom verursachten Symptomatik und der allgemeinen Lebensqualität sowie deren erwartete Veränderung im Zusammenhang mit der HIFU-Therapie füllten die Patientinnen den *UFS-QoL* (Uterine Fibroid Symptom-Quality of Life)-Fragebogen aus (siehe Anhang), einen speziell für myombedingte Beschwerden entwickelten Fragenkatalog (Spies et al., 2002a). Kurz vor der Therapie wurde den Frauen ein Blasenkatheter gelegt, wenn für die Therapie eine dauerhaft entleerte oder mit einem bestimmten Volumen gefüllte Blase erforderlich war. Die Patientinnen erhielten eine periphere Venenverweilkanüle zur Applikation des Schmerzmittels Paracetamol

(Perfalgan® 1000 mg/100 ml Infusionslösung, Bristol-Myers Squibb) vor der Therapie und des MRT-Kontrastmittels Gadobutrol (Gadovist® 0,1 mmol/kg KG, Bayer HealthCare) nach Abschluss der Behandlung. Zusätzlich zur intravenösen Schmerzprophylaxe erhielten die Patientinnen auf Wunsch eine leichte orale Sedierung durch die Gabe von Diazepam-Tropfen (Diazepam-ratiopharm® Tropfen 10 mg/ml, ratiopharm).

Vor, während und nach der Therapie wurden wiederholt die Vitalzeichen Blutdruck, Puls- und Atemfrequenz und die periphere Sauerstoffsättigung ermittelt und dokumentiert. Die Parameter Sauerstoffsättigung und Pulsfrequenz wurden während des Aufenthaltes im MRT kontinuierlich überwacht. Als Referenzwert für die Echtzeit-Temperaturüberwachung wurde zudem die Körpertemperatur der Patientinnen tympanär mittels Infrarot-Thermometer gemessen.

2.3.3 Lagerung

Die Patientinnen wurden, wie in Abbildung 4 gezeigt, bäuchlings in etwa mittig auf der MR-Liege gelagert, wobei die Beckenregion über dem in der Liege eingelassenen Schallkopf platziert wurde. Nachdem den Patientinnen ein Sicherheitsknopf zur Unterbrechung der Therapie ausgehändigt und eine semi-flexible Empfangsspule auf Beckenhöhe platziert wurde, begann die MR-kontrollierte Lagerung exakt über dem Bewegungszentrum des Transducers, um eine möglichst große Flexibilität des Transducers in kraniokaudaler sowie lateraler Richtung zu gewährleisten. Zur Absicherung völliger Luftfreiheit erfolgte ein Blasenscan (Membrane Bubble Detection, Tab. 6) zwischen Gelkissen und Membran des integrierten Schallkopfes, der eventuell vorhandene Luftblasen visualisiert. Auch diese mussten manuell entfernt werden, wenn sie als mögliche Kavitationsquellen eine potentielle Gefährdung der Patientin oder des Gerätes darstellten. Schließlich wurde zum Ausschluss möglicher Luftblasen zwischen Gelkissen und Bauchhaut ein Scan der Bauchdecke durchgeführt (Skin Bubble Detection, Tab. 6).

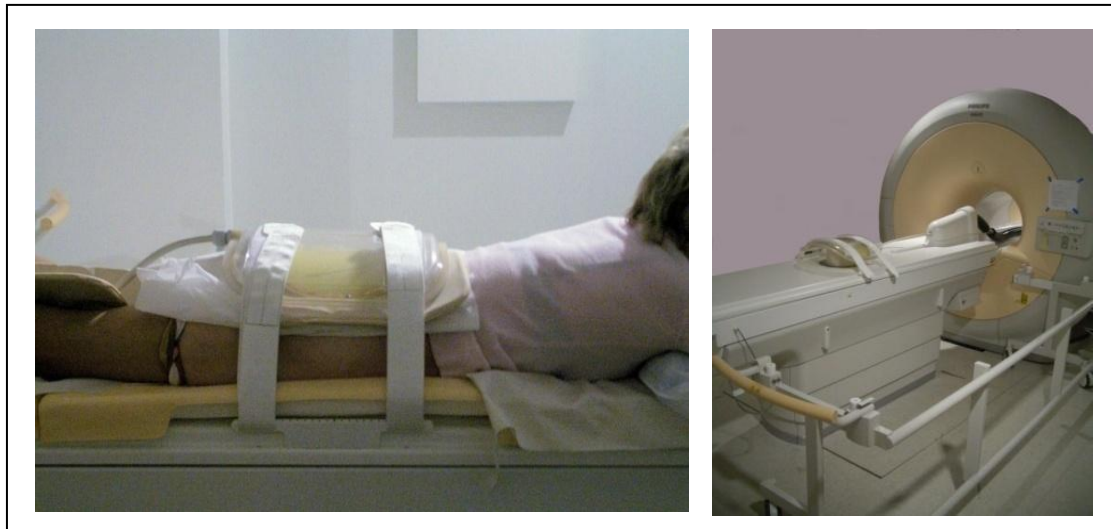


Abbildung 4: Geräteaufbau und Lage der Patientin auf der HIFU-Liege (PhilipsHealthCare).

2.3.4 Planung

Nach erfolgter Lagerung wurden die für die Planung der Therapie nötigen T_2 -gewichteten Planungsbilder (Tab. 6) akquiriert. Das zur Behandlung vorgesehene Myom wurde identifiziert und das voraussichtliche Behandlungsvolumen in allen drei Raumebenen eingezeichnet. Dabei wurden die von der FDA vorgegebenen Sicherheitsabstände zu empfindlichen Strukturen, wie Knochen, Darm oder dem Plexus lumbosacralis (mindestens 4 cm) und uteriner Serosa (mindestens 1,5 cm) respektiert. Gleichzeitig wurde ersichtlich, ob eventuelle Bauchnarben im Ultraschallfeld liegen und das Myom vollständig erreichbar ist.

Im Einzelfall wurde gegebenenfalls das Blasenfüllungsvolumen über den Blasen-Spülkatheter angepasst oder das Rektum der Patientin gefüllt, um eine Verlagerung des Uterus zur Bauchwand zu erreichen. Zur Registrierung einer Dislokation im Laufe der Therapie wurden in dieser Phase digitale anatomische Markierungen platziert, z.B. an der kranialen Uterusgrenze oder am Blasendach. Nun wurden in die T_2 -gewichteten Planungsbilder das geplante Therapiefeld, das sogenannte *PTV (Plan Target Volume)* und die einzelnen *Therapiezellen* unterschiedlicher Größe eingezeichnet (Abb. 5). Diese Zellen werden einzeln von dem Transducer (im Bild gelb dargestellt) angesteuert und sukzessive sonifiziert, bis das gesamte gewünschte Ablationsvolumen therapiert ist.

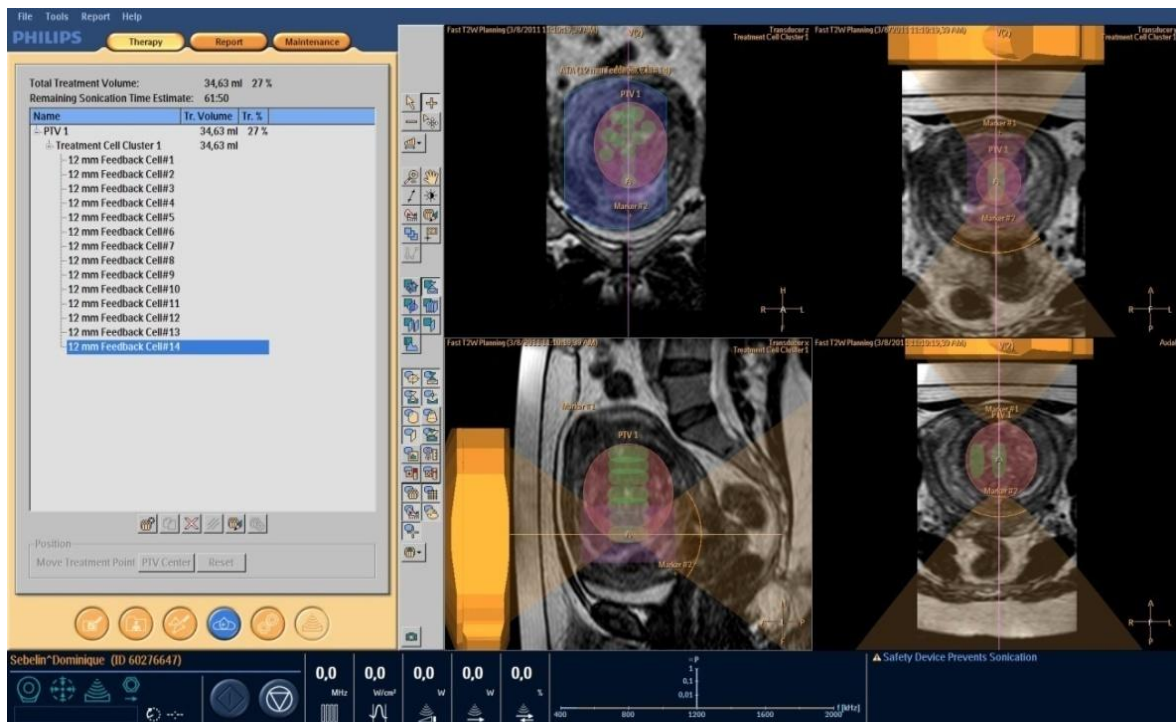


Abbildung 5: Planung der Therapiezellen und Visualisierung des Ultraschallfeldes.
In rosa ist das PTV dargestellt, in grün die geplanten Therapiezellen.

Die Zellen stehen in unterschiedlichen Dimensionen von 4, 8, 12 und 16 mm Durchmesser zur Verfügung. Dabei entspricht die 4-mm-Therapiezone einer punktförmigen Sonifikation durch den Transducer. Die größeren Zellen werden volumetrisch ablatiert. Dabei bewegt sich der Ultraschallfokus, gesteuert durch die unterschiedliche Intensität der 256 Ultraschallkomponenten des phased-array-Ultraschallkopfes, in konzentrischen Bahnen von innen nach außen. Abbildung 6 verdeutlicht das Prinzip der volumetrischen Sonifikation.

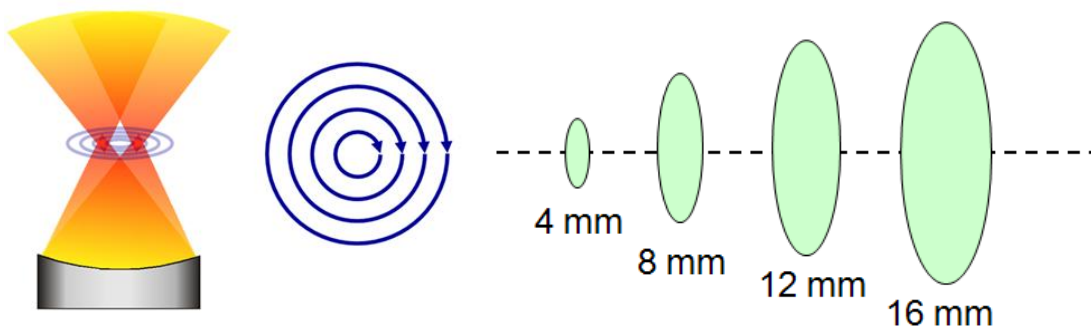


Abbildung 6: Volumetrische Sonifikation (Philips HealthCare).

Zwischen den einzelnen Sonifikationen liegt eine vom System vorgegebene Pause. Je nach registrierter Erwärmung des Gewebes (vor allem im Nahfeld) kann diese Zeit erheblich variieren. Diese Zeitspannen werden von der Software berechnet und können vom Therapeuten auch willkürlich reduziert werden. Wichtig ist jedoch die Abkühlung des Gewebes auf Ausgangswerte, da sich die relative Temperaturmessung mittels PRF-Änderung immer auf die vor der Therapie gemessene Ausgangstemperatur bezieht und somit eine sukzessive Erwärmung des Gewebes nicht detektiert werden kann. Um solche summativen Effekte zu vermeiden, wurden vom Therapeuten im Normalfall keine unmittelbar benachbarten Zellen therapiert. Die Sonifikationsdauer für jede Zellgröße ist bei Nutzung der herkömmlichen Therapiezellen ohne Feedback-Regulation vom System vorgegeben. Der Therapeut kann die einzelnen Therapiezellen wahlweise auch mittels automatischer Feedback-Kontrolle therapieren. Dabei wird die zur Ablation benötigte Temperatur von 55-70°C automatisch vom System gehalten und die Sonifikation genau dann abgebrochen, wenn die kumulative Ziel-Wärmedosis erreicht ist. Die Messung erfolgt dabei entlang der einzelnen konzentrischen Bahnen der Sonifikation innerhalb der Therapiezelle. Ist die gewünschte Dosis erreicht, erfolgt die Sonifikation der nächstgelegenen peripheren Trajektorie. Hierdurch wird vor allem eine hohe Effektivität durch ausreichende Erwärmung gewahrt und eine zu starke, unkontrollierte Erhitzung im Fokus vermieden. Feedback-regulierte Sonifikationen variieren in der Dauer. Eine genauere Übersicht von Therapiezellgröße und Dauer unregulierter Sonifikationen gibt Tabelle 7.

Tabelle 7: Therapiezellvolumen und assoziierte Sonifikationsdauer.

| Durchmesser [mm] | Länge [mm] | Volumen [ml] | Sonifikationsdauer [s] bei 1,2 MHz | Sonifikationsdauer [s] bei 1,45 MHz |
|---------------------|---------------|-----------------|---------------------------------------|--|
| 4 | 10 | 0,09 | 20 | 20 |
| 8 | 20 | 0,74 | 27 | 27 |
| 12 | 30 | 2,49 | 48 | 45 |
| 16 | 40 | 5,90 | 70 | 64 |

2.3.5 Sonifikation

Um die optimale Leistung im Ultraschallfokus zu ermitteln, wurde eine Testsonifikation mit geringer Leistung (20 Watt) durchgeführt. Abhängig von der hierbei ermittelten Gewebstemperaturerhöhung konnte aufgrund einer Berechnung anhand der Gleichung

$$\text{Therapieleistung [W]} = \text{Testleistung [W]} \times \frac{\text{benötigter Temperaturanstieg [°C]}}{\text{beobachteter Temperaturanstieg im Test [°C]}}$$

ein Richtwert für die therapeutisch benötigte Leistung ermittelt werden. Die benötigte Leistung ist abhängig von verschiedenen Parametern wie Eindringtiefe und Ausmaß des umgebenden Fettgewebes und somit interindividuell sehr unterschiedlich und nicht exakt vorhersagbar. Wurde durch die errechnete Leistung während der Behandlung keine ausreichende Temperaturerhöhung im Gewebe erzielt, konnte der Therapeut auch ein höheres Energieniveau wählen, um die Effektivität der Behandlung zu gewährleisten.

Für jede Sonifikation wurden Art und Größe der Therapiezone, die gewählte Leistung, die Dauer der Sonifikation, die von der Software ermittelte Höchsttemperatur, die genutzte Frequenz sowie das Abbruchkriterium dokumentiert.

2.3.6 Therapieüberwachung

Wichtigstes Werkzeug während der Therapie war die visuelle Überwachung der Sonifikation durch den Therapeuten anhand des Echtzeittemperaturmappings mittels PRF. Dabei akquirierte das System alle drei Sekunden Bilder von insgesamt sechs verschiedenen Schichten, die Temperaturentwicklung konnte am Bildschirm in vier verschiedenen Ebenen verfolgt werden. Dabei wurden drei nebeneinander liegende Schichten in koronarer Ebene im Bereich der jeweiligen Therapiezone aufgezeichnet. Weiter wurde eine sagittale Schicht in der Richtung des Ultraschallfeldes berechnet und visualisiert sowie je eine vorher festgelegte Schicht zur Überwachung des Gewebes vor bzw. hinter dem Ultraschallfokus. Diese Ebenen wurden in besonders sensible anatomische Regionen gelegt, eine in koronarer Ausrichtung auf Höhe der vorderen Bauchwand, die andere auf Höhe der Vorderwand des Os sacrum.

Grundsätzlich wird für das Zentrum der aktuellen Therapiezone eine Temperaturkurve erstellt, die die Wärmeentwicklung über die Zeit verdeutlicht. Damit können plötzliche Temperatursprünge oder auch ausbleibende Erhitzung erkannt werden. Bei Detektion von Reflexionen oder von Kavitationen beendet die Software den Therapievorgang automatisch, um eine mögliche Gefährdung der Patientin bzw. des Transducers auszuschließen. Des Weiteren registriert die Software Körperbewegungen der Patientin und meldet diese durch eine Warnung auf dem Überwachungsbildschirm. Während des gesamten Vorgangs hatten Therapeut und Patientin die Möglichkeit, die Therapie jederzeit abubrechen. Alle Therapieunterbrechungen durch die Patientinnen wurden automatisiert dokumentiert. Zudem wurden die Studienteilnehmerinnen zur Objektivierung

der Therapieverträglichkeit und der gegebenenfalls auftretenden therapeutisch bedingten Schmerzsymptomatik befragt, wie stark ihre Schmerzen vor, während und in der Zeit unmittelbar nach der Therapie waren. Die Angaben wurden auf einer vierstufigen Ordinalskala eingeordnet (0=keine Schmerzen, 1=leichte Schmerzen, 2=mäßige Schmerzen, 3=starke Schmerzen) und dokumentiert. Alle vom System erstellten Daten wurden von der Software automatisch zur späteren Auswertung gespeichert. Abbildung 7 veranschaulicht den Aufbau und die einzelnen Komponenten der Überwachungseinheit anhand einer 16 mm-Therapiezelle.

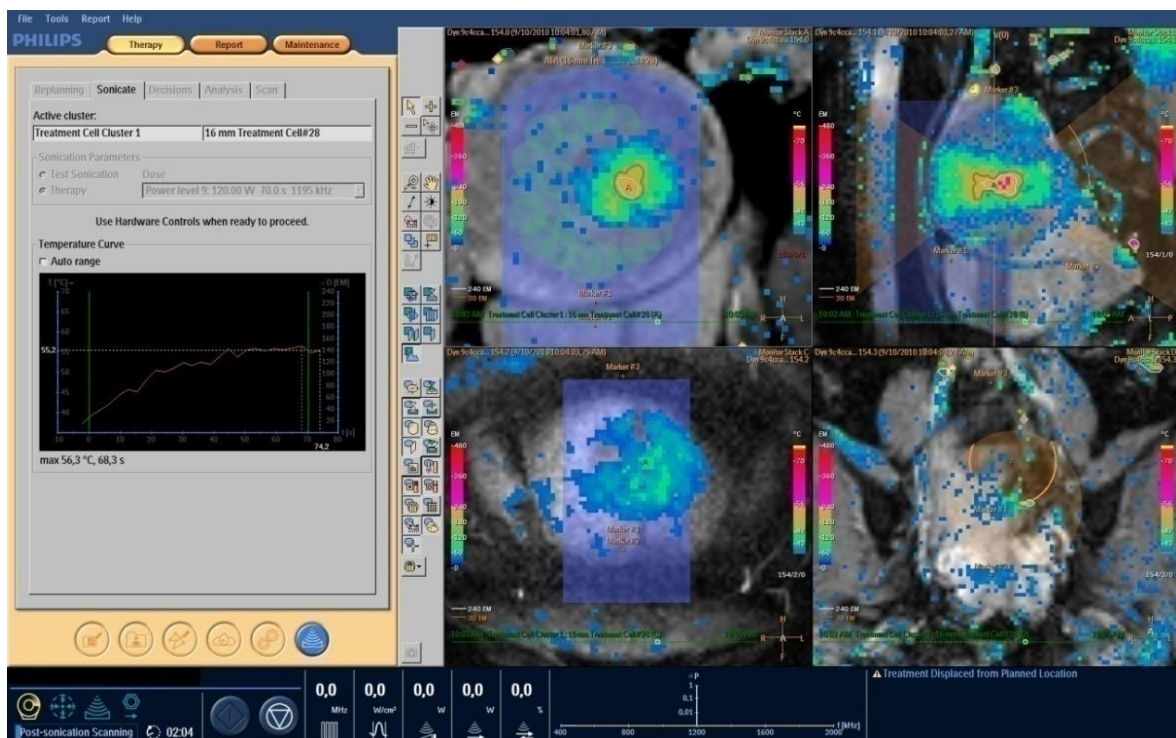


Abbildung 7: Therapieüberwachung.

Links: Temperaturverlauf im Therapiezellzentrum während der Sonifikation.

Rechts: farbkodierte Temperaturdarstellung in vier verschiedenen Ebenen.

2.3.7 Therapieabbruch

Abgebrochene Therapien, entweder von der Patientin aufgrund von Schmerzen oder aufgrund von technischen Problemen, und die unterschiedlichen Ursachen des Therapieendes wurden dokumentiert und ausgewertet, um die Effektivität und Praktikabilität der Behandlung und die Stabilität des Systems zu bewerten.

2.3.8 Therapiekontrolle

Nach Beendigung der therapeutischen Ultraschallbehandlung wurden zur Kontrolle des induzierten Perfusionsdefizits und zur Überprüfung des umliegenden Gewebes T_1 -gewichtete Thrive-Bilder in koronarer und sagittaler Schichtführung nach intravenöser Kontrastmittelgabe akquiriert (Tab. 6). Anhand dieser Bilder konnte die Effektivität der Behandlung eingeschätzt werden und es erfolgte eine genaue Kontrolle auf unerwünschte Läsionen im umgebenden Gewebe.

2.3.9 Posttherapeutischer Klinikaufenthalt

Nach der Therapie wurden die Patientinnen in einen überwachten Erholungsraum begleitet. Dort wurden die eingelegten Katheter wieder entfernt, die Vitalparameter kontrolliert und eine kurze Befragung über das Befinden durchgeführt. Zudem wurde die Bauchhaut auf eventuelle Reizungen untersucht. Alle Beschwerdeangaben sowie die Dauer des posttherapeutischen Aufenthaltes wurden aufgezeichnet.

2.4 Nachuntersuchungen

Um den Erfolg und das Nebenwirkungsprofil einschätzen zu können, schloss sich an die Therapie eine Kontrolle der Patientinnen an, um die Rückkehr zu normalen Alltagsaktivitäten sowie gegebenenfalls auftretende Schmerzen oder andere Nebenwirkungen zu überprüfen. Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich insgesamt über 6 Monate.

2.4.1 Patientenbefragung

Die Überwachung der Patientinnen erfolgte in Form telefonischer Interviews eins, zwei und drei Tage sowie eine und zwei Wochen nach der Therapie auf der Grundlage eines standardisierten Fragebogens. Dabei wurden die Symptome Bauchschmerzen, Hautverbrennungen, Bein- und Gesäßschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, verstärkte vaginale Blutungen, Fieber, Miktionsbeschwerden sowie das Auftreten von Infektionen abgefragt und die Antworten dokumentiert. Zudem wurden der Schmerzmittelgebrauch und gegebenenfalls andere mit der Behandlung in Zusammenhang stehende Beschwerden erfragt.

2.4.2 Kontrolluntersuchungen

Posttherapeutisch nach einem und sechs Monaten erfolgten jeweils MRT-Untersuchungen. Zur Darstellung der Anatomie und der Perfusion des Myomgewebes wurden analog zum Therapietag T_2 -gewichtete 3D-Bilder in sagittaler Ausrichtung sowie T_1 -gewichtete Thrive-Bilder in koronarer und sagittaler Schichtführung nach intravenöser Kontrastmittelgabe akquiriert (Tab. 6). Zur Einschätzung des subjektiven Therapieerfolges wurden die Patientinnen gebeten, an beiden Terminen erneut den *UFS-QoL* Fragebogen auszufüllen und somit Symptomatik und Lebensqualität zu quantifizieren.

2.5 Datenauswertung

Alle in der Studie genutzten Daten wurden persönlich aufgenommen und selbstständig ausgewertet. Die Patientendaten wurden vor der Auswertung anonymisiert.

2.5.1 Therapiedauer

Zur Einschätzung des therapeutischen Zeitaufwandes wurde die Dauer des Krankenhausaufenthaltes erfasst und in markante Zeitintervalle untergliedert. Grobe Abweichungen des Zeitmanagements einzelner Patientinnen durch Abwandlung des Standardtherapieprotokolles wurden erläutert und begründet. Die erfassten einzelnen Zeitabschnitte erklären sich wie folgt:

- Krankenhausaufenthalt: Zeitspanne von Patientenankunft bis Entlassung.
- Vorbereitung: Zeitspanne von Patientenankunft bis zur Erstellung des ersten Positionierungssurveys für die Lagerung.
- Patientenlagerung: Zeitspanne von der Erstellung des ersten Positionierungssurveys bis zur Erstellung der Planungsbilder.
- Planung: Dauer der Festlegung des therapeutischen Zielvolumens und der einzelnen Therapiezellen.
- Zeit auf MR-Tisch: Zeitspanne von der Erstellung des ersten Positionierungssurveys bis zum Ende der Erstellung der posttherapeutischen Kontrastmittel-gestützten MR-Sequenzen.
- Erste bis letzte Sonifikation: Zeitspanne von erster bis letzter therapeutischer Sonifikation.

- MRT besetzt: Gesamtdauer der für HIFU benötigten MRT-Nutzung inklusive der *Vorbereitungszeit*, der *Zeit auf MR-Tisch* und einer pauschalen posttherapeutischen Umbauphase von 15 min bis zur wiederhergestellten Nutzbarkeit für den diagnostischen Einsatz.
- Posttherapeutischer Aufenthalt: Zeitspanne vom Abschluss der posttherapeutischen MR-Aufnahmen bis zur Entlassung.

2.5.2 Volumenänderung der therapierten Myome

Zur Einschätzung des objektiven Therapieerfolges wurden die Volumina aller therapierten Myome bestimmt, jeweils prä- und posttherapeutisch nach einem und sechs Monaten mittels einheitlichem Auswertungsverfahren. Dafür konnten die zur Planung am Therapietag sowie die in den Kontrolluntersuchungen erstellten T₂-gewichteten Bilder in sagittaler Schnittführung verwendet werden. Mithilfe der in die *Achieva*-MR-Konsole (Philips HealthCare) integrierten Bildbearbeitungssoftware wurden die einzelnen Myome manuell Schicht für Schicht konturiert und die Schichtvolumina addiert. Abbildung 8 zeigt ein Beispiel für die Markierung eines Schnittbildes im Rahmen der Volumetrie, die rote Linie stellt die Grenzmarkierung des Myoms dar.

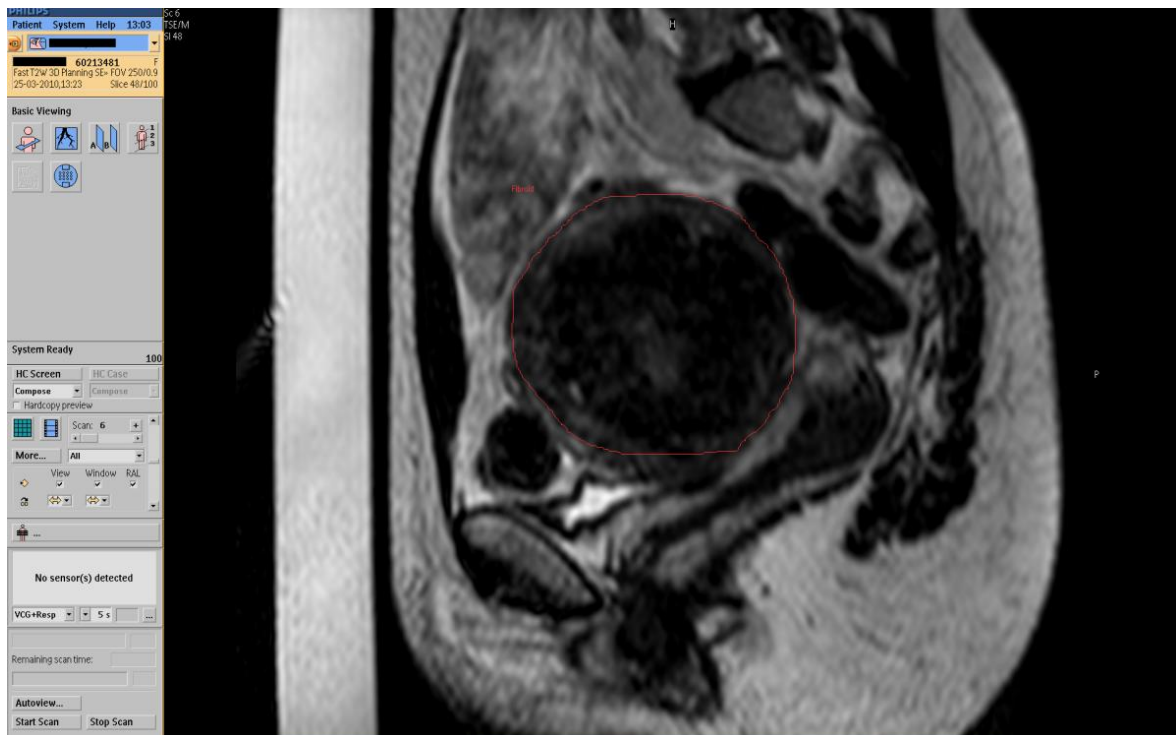


Abbildung 8: Volumenbestimmung eines therapierten Myoms.

Zur Objektivierung des Therapieerfolges wurden die absoluten Volumina dokumentiert und die absolute und die relative Volumenreduktion der einzelnen Myome nach einem Monat sowie nach sechs Monaten berechnet.

2.5.3 Erfassung des erzeugten Perfusionsschadens

Behandlungsbedingte Nekrosen zeigten sich als Perfusionsausfälle in den posttherapeutisch akquirierten T₁-gewichteten Kontrastmittelaufnahmen. Abbildung 9 zeigt ein Beispiel für eine so geschaffene T₁-hypointense Kontrastmittelaussparung im Zentrum des Myoms.

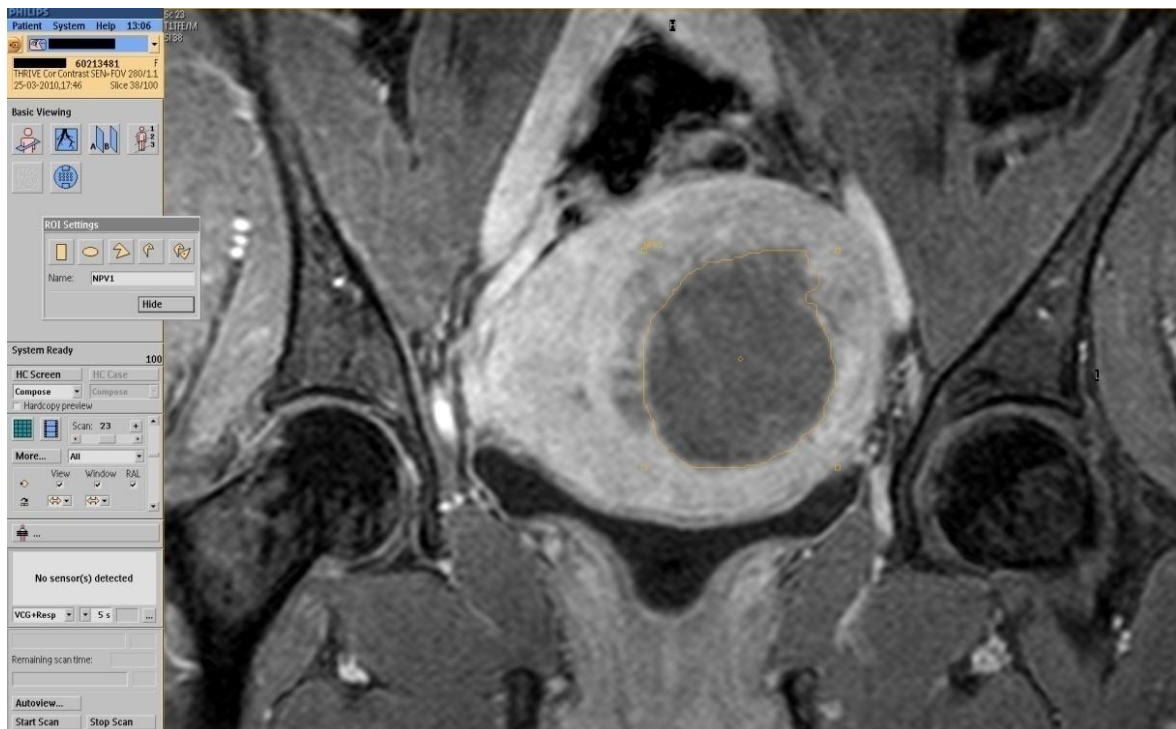


Abbildung 9: Darstellung und Volumenbestimmung des nicht perfundierten Volumens (NPV) unmittelbar nach Beenden der Therapie.

Zur Auswertung des induzierten Gewebeschadens und des Perfusionsverhaltens im Nachuntersuchungszeitraum erfolgte die Bestimmung des NPV (nicht perfundiertes Volumen) äquivalent zur Messung der Myomgröße. Dafür wurden hierbei die koronar ausgerichteten Bilder genutzt. Entsprechend der quantitativen Evaluation der Myome wurden die absolute und die relative Volumenreduktion der NPV nach einem Monat und nach sechs Monaten berechnet.

2.5.4 Auswertung von Behandlungseffektivität und Überwachungssicherheit

Um die Korrelation zwischen Planung, Therapie und Überwachung zu prüfen, wurden verschiedene Daten analysiert und verglichen: Das *Therapiezellvolumen* wurde als Summe der Volumina aller einzelnen behandelten Therapiezellen (Tab. 7) berechnet. Dieses Gesamtvolumen sollte bei effektiver Sonifikation nekrotisiert werden. Die Überwachungssoftware dokumentierte die Sonifikation der einzelnen Zellen durch farbliche Veränderungen entsprechend der Temperaturentwicklung (Abb. 10).

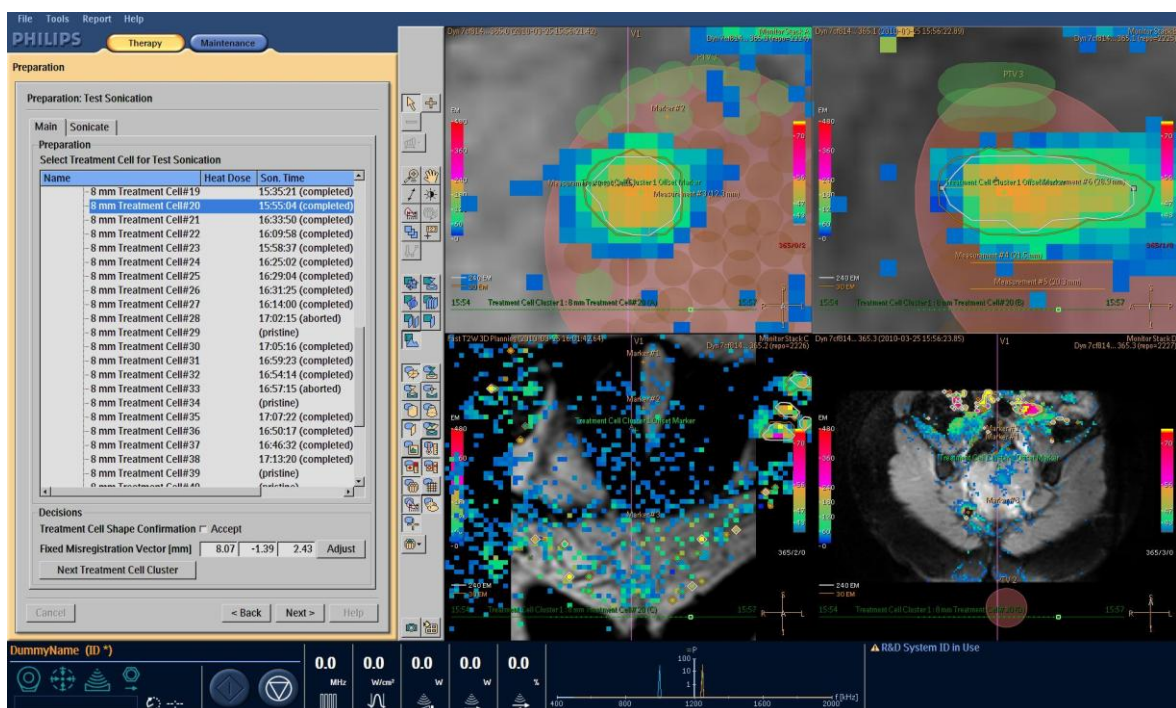


Abbildung 10: Analyse der thermischen Dosis einer Therapiezelle. Die weiße Linie gibt die Ausdehnung der gewünschten thermischen Dosis von 240 EM an.

Es zeigte jedoch nicht nur die Temperaturentwicklung, sondern auch die applizierte thermische Dosis an. Gewünscht ist die Ausdehnung des 240-Äquivalenzminuten-Bereiches, der den Bereich angenommener Gewebse Nekrose markiert, über die komplette Therapiezelle. Diese Ausdehnung konnte mithilfe der Überwachungssoftware volumetriert werden. Nach Ausmessung der durch die Isodose (weiße Linie) begrenzten Flächen in allen 3 Ebenen wurde das Volumen annähernd mithilfe der Formel zur Bestimmung elliptischer Volumina berechnet:

$$Volumen = \frac{1}{6} \pi \times Länge \times Breite \times Höhe$$

Die Aufsummierung aller Einzelvolumina einer Therapie gibt die von der Überwachungssoftware als nekrotisiert angesehene Gewebeausdehnung an. Im günstigsten Falle sollte dieses Volumen (*Thermische Dosis*) mit dem posttherapeutisch bestimmten NPV und dem geplanten *Therapiezellvolumen* übereinstimmen. Zur Kontrolle der Effektivität und Sicherheit wurden die gemessenen Werte verglichen und die Korrelation berechnet.

2.5.5 Auswertung der genutzten Therapiezellen

Um die Effektivität und den Nutzen der neuen Feedback-Technologie zu evaluieren, wurden die herkömmlichen sog. *Treatmentzellen* (TC) mit fester Sonifikationsdauer und *Feedbackzellen* (FC) mit individueller Sonifikationsdauer verglichen. Dazu wurden der Anteil erfolgreich beendeter Sonifikationen und Abbruchkriterien, erreichte Temperaturen, induzierter Gewebeschaden und die Sonifikationsdauer gegenüber gestellt. Mittels statistischer Signifikanztestung sowie Vergleich der Varianzen wurden die Unterschiede in Temperaturverhalten und induzierter Nekrose evaluiert. Für beide Therapiezellarten wurde die Korrelation von geplanter und entstandener Nekrose berechnet. Die Ergebnisse wurden zusammengefasst, um einen eventuellen Vorteil einer der beiden Arten von Sonifikation in Bezug auf Behandlungserfolg und Patientensicherheit zu evaluieren.

2.5.6 Auswertung der Symptomatik mittels UFS-QoL

Bedeutendster Faktor in der Therapie der Uterusmyome ist neben der objektiven Volumenreduktion die subjektive Besserung der mit dem Myom assoziierten Symptome. Der von Spies et al. entwickelte *Uterine Fibroid Symptom – Quality of Life* Fragebogen (Anhang) umfasst die Auswertung von 8 krankheitsabhängigen Symptomen: starke Menstruationsblutung, Blutgerinnselabgang, Zyklusunregelmäßigkeiten, Schwankungen der Menstruationsdauer, Spannungs- und Druckgefühl in der Beckenregion, Miktionsfrequenz am Tage und in der Nacht sowie Müdigkeit. Die Symptomstärke wird auf einer 5-Punkt-Skala von „überhaupt nicht“ (ein Punkt) bis „sehr stark“ (fünf Punkte) angegeben. Die angegebenen Punkte werden summiert und unter Verwendung der Gleichung

$$\text{Symptom Severity Score (SSS)} = \frac{\text{Summe der Symptomwerte} - 8}{32} \times 100$$

zusammengefasst. Die Änderung dieses Wertes lässt eine Aussage über den Symptomenwandel zu. Der Score umfasst Werte von 0 bis 100. Hohe Werte sprechen für eine starke Symptomatik.

Des Weiteren umfasst der Fragebogen die Evaluation der Lebensqualität der Frauen. Die Angabe erfolgt auf einer 5-Punkte-Skala von „nie“ (ein Punkt) bis „immer“ (fünf Punkte). Die 29 Fragen lassen sich in die Bereiche Sorge, Aktivitäten, Energie, Kontrolle, Selbstwahrnehmung sowie Sexualität unterteilen. Dafür werden die Fragen der einzelnen Untergruppen summiert und unter Verwendung der Gleichung

$$Quality - of - Life - Score = \frac{\text{größtmöglicher Summenwert} - \text{gegebener Summenwert}}{\text{mögliche Wertespanne}} \times 100$$

zusammengefasst. Dabei ergibt sich die mögliche Wertespanne aus der Differenz zwischen größt- und kleinstmöglichem Summenwert (Tab. 8). Der Score umfasst Werte von 0 bis 100. Dabei zeigen hohe Werte eine hohe Lebensqualität an. Alle Werte zu Symptomatik und Lebensqualität wurden individuell ausgewertet und die Änderung dokumentiert, um den symptomorientierten Erfolg der Therapie einschätzen zu können.

Tabelle 8: Auswertungsvariablen der Lebensqualität

| Bereich | Größter und niedrigster möglicher Summenwert | | Mögliche Wertespanne |
|------------------------------|--|------------|----------------------|
| Sorge | 5 | 25 | 20 |
| Aktivitäten | 7 | 35 | 28 |
| Energie | 7 | 35 | 28 |
| Kontrolle | 5 | 25 | 20 |
| Selbstwahrnehmung | 3 | 15 | 12 |
| Sexuelle Funktion | 2 | 10 | 8 |
| Lebensqualität gesamt | 29 | 145 | 116 |

2.6 Statistik

Prinzipiell wurden statistische Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung sowie der Spannweite in Klammern angegeben. Signifikanztests erfolgten mittels Testung nach Mann-Whitney und Wilcoxon für nicht normal verteilte Stichproben bzw. mittels T-Test für normal verteilte unabhängige und verbundene Stichproben bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

Die Korrelation verschiedener Daten wurde mittels Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Betrachtungen der Stichprobenvarianz erfolgten durch Testung nach Levene.

3 Ergebnisse

3.1 Therapie

Die Therapie konnte bei allen Patientinnen primär erfolgreich durchgeführt werden. Während der Behandlungen traten in keinem Fall ernsthafte Zwischenfälle auf. Die posttherapeutische körperliche Untersuchung und Bildgebung zeigten keine nicht-intendierten Läsionen durch HIFU.

3.1.1 Auswertung der einzelnen Sonifikationen

In allen Therapien zusammen wurden insgesamt 432 Sonifikationen durchgeführt. Unter Berücksichtigung der für die individuelle Therapie optimalen Therapiezellgrößen wurde versucht, herkömmliche und Feedback-regulierte Therapiezellen in gleicher Häufigkeit zu verwenden (205 vs. 227). Abbildung 11 gibt eine Übersicht von Art und Größe der genutzten Therapiezellen.

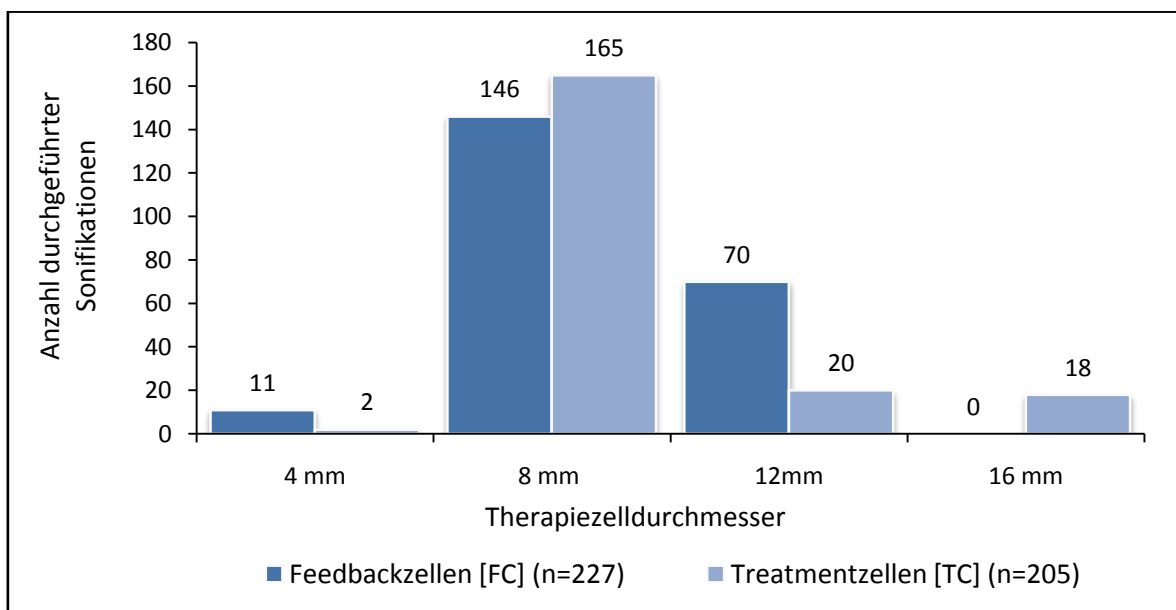


Abbildung 11: Durchgeführte Sonifikationen nach Therapiezelltyp und Durchmesser.

Die Leistung der einzelnen Sonifikationen wurde vom Therapeuten individuell nach dem Temperaturaufnahmeverhalten des jeweiligen Myoms gewählt. Abbildung 12 vermittelt einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der angewendeten Leistungen.

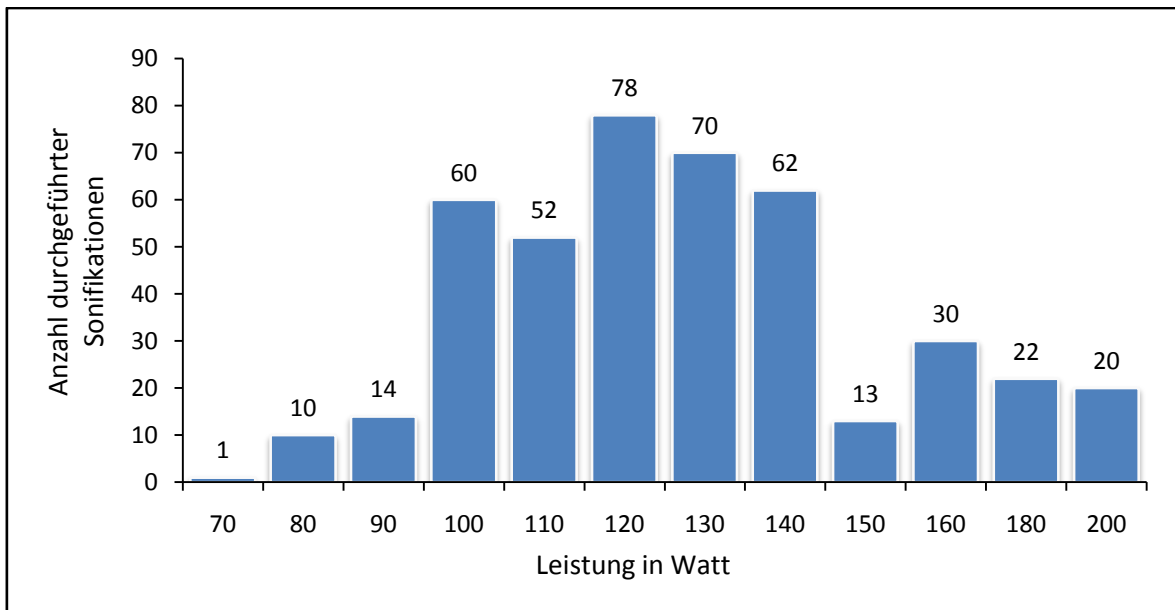


Abbildung 12: Leistungsspektrum der durchgeführten Sonifikationen.

Deutlich zu erkennen ist der häufige Einsatz von Leistungen zwischen 100 und 140 Watt. 75% (322 von 432) aller Sonifikationen bedienten sich einer Leistung innerhalb dieses Spektrums. Nur 10% aller therapeutischen Sonifikationen wurden mit 180 Watt oder mehr durchgeführt. Solch hohe Energiemengen kamen nur bei 3 der Patientinnen aufgrund schlechter Wärmeentwicklung bei niedrigeren Leistungen zum Einsatz. Die mittlere Therapieleistung betrug 130 Watt.

Abbildung 13 gibt einen Gesamtüberblick über die Verteilung der Sonifikationsdauern.

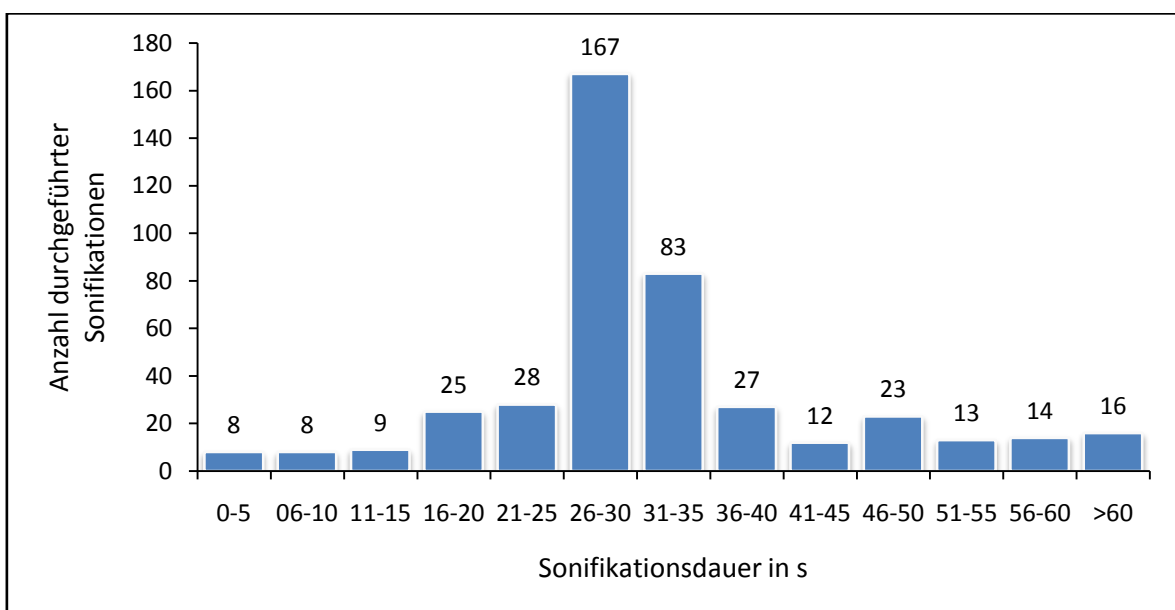


Abbildung 13: Dauer der einzelnen Sonifikationen.

58% aller durchgeführten Sonifikationen dauerten zwischen 26 und 35 s. Sonifikationen unter 5 s Dauer führten in keinem der Fälle nachweisbar zu einer ausreichenden Temperaturerhöhung im Gewebe. Grund für solch kurze Sonifikationen waren Software-induzierte Sonifikationsabbrüche. Mehr als 60 s wurden nur für 16 mm durchmessende Therapiezellen benötigt. Zwischen 40 und 60 s waren für den Einsatz von 12 mm Zellen nötig.

Die im Mittel erreichte Temperatur aller durchgeführten Sonifikationen betrug $63,1 \pm 8,4^\circ\text{C}$ (39,6-127). 89% der Sonifikationen erreichten ein Temperaturmaximum von mindestens 56°C . Nur 11% der Sonifikationen konnten diese Temperatur nicht erreichen, eingeschlossen alle Software-bedingten Therapieabbrüche. 11% (47 von 432) der Sonifikationen führten zu einer gemessenen Temperatur von 70°C und mehr, nur 7 (1,6%) zu mehr als 80°C . Einen Überblick gibt Abbildung 14.

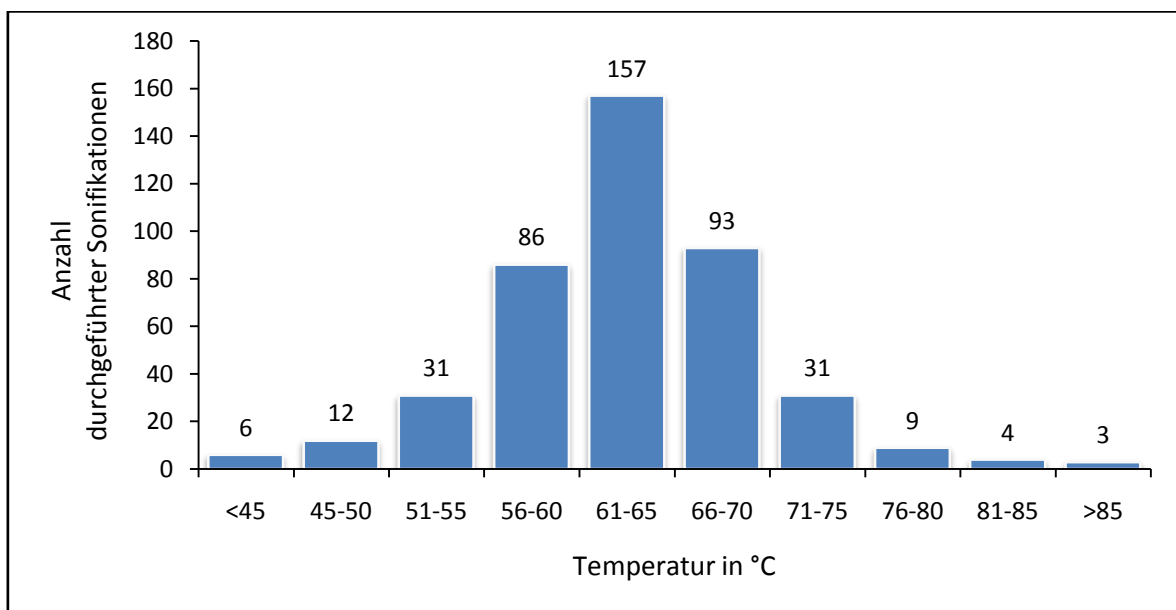


Abbildung 14: Temperaturentwicklung innerhalb des Gewebes.

Abbildung 15 zeigt, dass ein Anteil von 23% (100 von 432) der Sonifikationen nicht zu einer ausreichenden thermischen Dosis geführt hat. Davon zeigte die online-Thermometrie bei 33 der ausgewerteten Therapiezellen eine Ausbreitung der thermischen Dosis in koronarer Ebene, nicht jedoch in sagittaler Ausrichtung. Neun (0,02%) der Sonifikationen konnten aufgrund von fehlerhafter Darstellung durch die Therapiesoftware nicht ausgewertet werden. 58 (13,5%) der Sonifikationen zeigten keinerlei Ausdehnung

einer thermischen Dosis. Dies entspricht in etwa dem Anteil von Sonifikationen ohne ausreichenden Temperatureffekt (11%).

Ein genauerer Vergleich zwischen dem neuartigen zum Einsatz gekommenen Feedback-Mechanismus und der herkömmlichen Verfahrensweise mit festen Energie- und Zeitschemata der Sonifikation folgt in Kapitel 3.5.

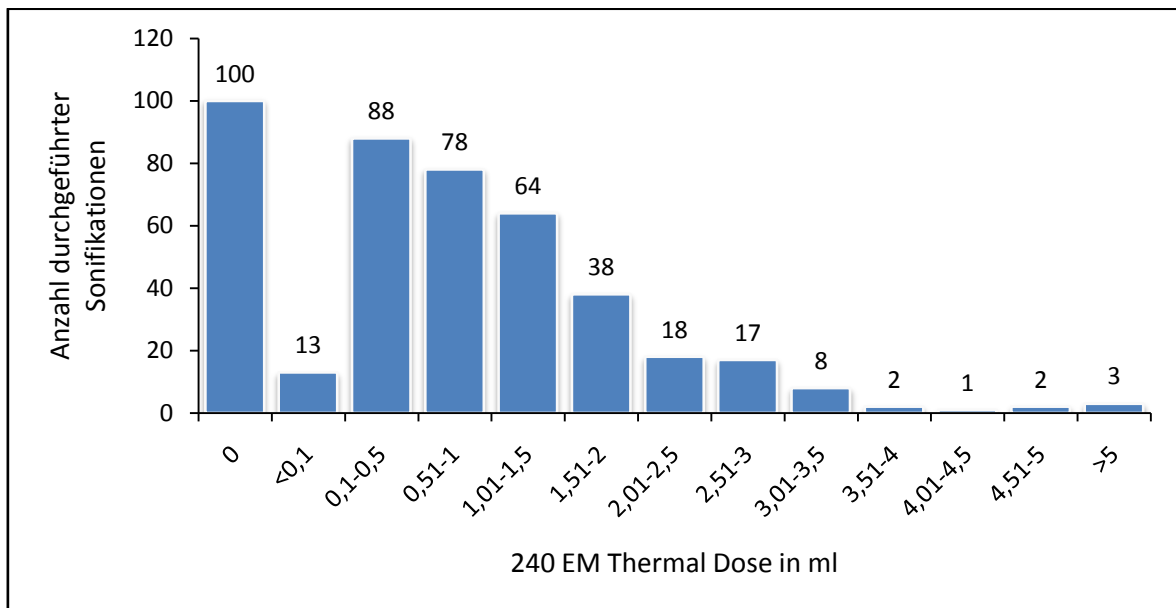


Abbildung 15: Ausdehnung der Thermischen Dosis mit einer Äquivalenzdosis ≥ 240 EM der einzelnen Sonifikationen.

3.1.2 Behandlungseffektivität

Insgesamt entstanden durch die Therapie 58 konfluierende Perfusionsdefizite in 27 Myomen mit einem mittleren Volumen von $12,4 \pm 28,6$ ml (0,1-127,8). Dabei variierte das Muster des Gewebeschadens von idealerweise einer einzigen zusammenhängenden Nekrose bis zu 7 voneinander distanten Gewebeschäden innerhalb eines Myoms. Bei 12 Myomen wurde eine lückenloses Perfusionsdefizit induziert.

Der periinterventionell induzierte Perfusionsschaden betrug $22,6 \pm 15\%$ (2-54) des Myomvolumens bzw. $26,6 \pm 38,6$ ml (0,64-127,8) von $124,9 \pm 139,8$ ml (6-520) (Abb. 16). In acht Fällen wurden höchstens 10% des Myoms nekrotisiert. Bei 13 der 27 Myome wurde ein Perfusionsschaden von 11-30% des Tumolvolumens erzeugt, in vier Fällen mehr als 40%.

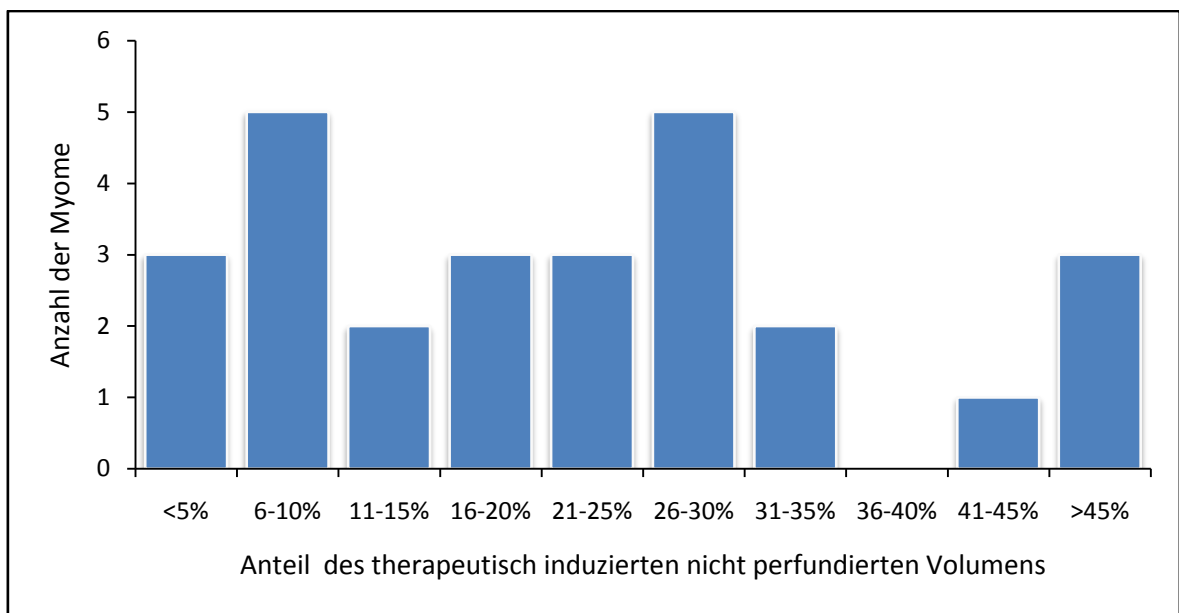


Abbildung 16: Verteilung des Ausmaßes induzierter Perfusionsschäden pro Myom.

Die Auswertung des Einflusses der Erfahrung auf die Effektivität konnte zeigen, dass die Rate des Perfusionsschadens zwischen der ersten und der zweiten Hälfte der Therapien (nach chronologischer Reihenfolge) signifikant von $14 \pm 10\%$ (2-30) auf $29,5 \pm 14,9\%$ (2,8-54,5) des Tumorumfanges gesteigert werden konnte ($p=0,007$). Die Korrelation von steigender Ablationsquote zu steigender Erfahrung beträgt dabei $r=0,54$ ($p=0,002$). Abbildung 17 zeigt die Entwicklung der Behandlungseffektivität. Pro Patientin konnte ein Volumen von $39,9 \pm 43,2$ ml (1,7-127,8) ablatiert werden.

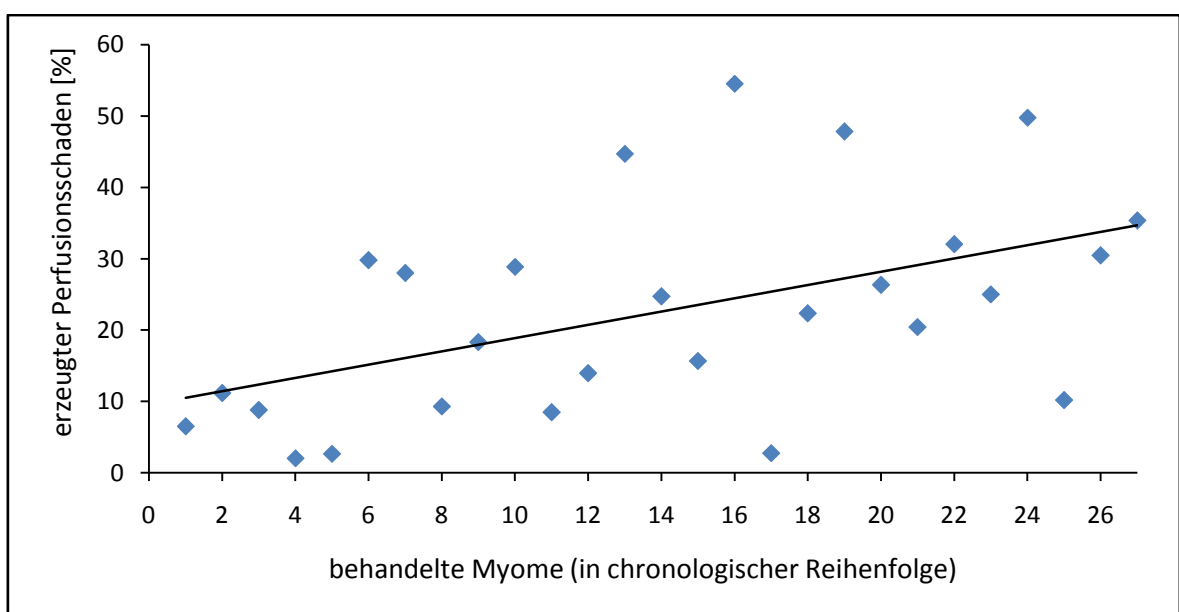


Abbildung 17: Anteil nicht perfundierten Volumens aller behandelten Myome.

3.1.3 Überwachungssicherheit

Zur Beurteilung der Sicherheit gehört der Vergleich von geplantem und tatsächlichem Ablationsvolumen. Dabei wird dem tatsächlich induzierten Gewebeschaden (*nicht perfundiertes Volumen*, NPV) sowohl das theoretisch als Summe aller einzelnen Therapiezellen geschaffene Volumen (*Therapiezellvolumen*) als auch das Areal aus der Summe aller einzelnen Volumina mit einer 240-Äquivalenminuten-Dosis (*Thermische Dosis*) pro Therapie gegenübergestellt.

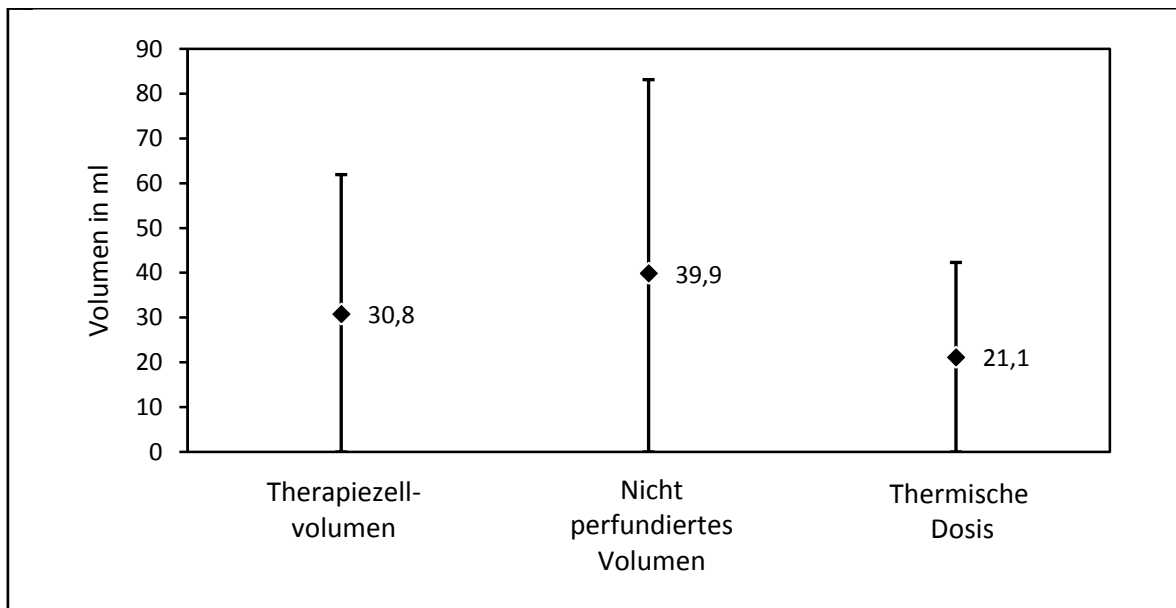


Abbildung 18: Vergleich theoretischer, tatsächlicher und als thermische Dosis visualisierter Ablationsvolumina.

Abbildung 18 und Tabelle 9 zeigen, dass das nicht perfundierte Volumen tendenziell größer ausfällt (um den Faktor 1,3), als es geplant bzw. gemäß Planung zu erwarten war. Die Differenz von theoretischer und tatsächlicher Gewebeschädigung wird im Vergleich von Thermischer Dosis und nicht perfundiertem Volumen deutlicher (Faktor 1,9).

Tabelle 9: Vergleich theoretischer, tatsächlicher und als thermische Dosis visualisierter Ablationsvolumina jeder einzelnen Patientin.

| Nr. | Therapiezell- volumen [ml] | Nicht perfundiertes Volumen [ml] | Thermische Dosis [ml] |
|-------------------|-------------------------------|--|--------------------------|
| 1 | 26,1 | 26,7 | 27,6 |
| 2 | 9,6 | 6,2 | 3,5 |
| 3 | 12 | 1,7 | 1,4 |
| 4 | 12,6 | 5,8 | 15 |
| 5 | 34,8 | 77,1 | 50,9 |
| 6 | 14,8 | 44,5 | 10,4 |
| 7 | 8,2 | 10,5 | 3,8 |
| 8 | 20,7 | 11 | 5 |
| 9 | 21 | 18,5 | 13,2 |
| 10 | 5,3 | 4,7 | 3,9 |
| 11 | 109,9 | 81,5 | 57,9 |
| 12 | 35,5 | 127,8 | 48,7 |
| 13 | 8,9 | 17,3 | 0,8 |
| 14 | 16,3 | 9,6 | 3 |
| 15 | 28,6 | 22,6 | 14 |
| 16 | 14,8 | 20,8 | 15,5 |
| 17 | 92,7 | 113,4 | 53,5 |
| 18 | 82,2 | 118 | 52,1 |
| Mittelwert | 30,8 | 39,9 | 21,1 |
| ±SD | ±31,2 | ±43,2 | ±21,2 |

Bei der statistischen Überprüfung der Übereinstimmung der Messergebnisse zeigen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede. Die Korrelation nach Spearman zeigt eine gute Korrelation (Tab. 10) der geplanten, thermometrisch berechneten und tatsächlichen Ablationsvolumina. Tendenziell wird jedoch besonders die Thermische Dosis (um 33%) niedriger geschätzt als das tatsächlich induzierte NPV.

Tabelle 10: Korrelation evaluierter Ablationsmesserverfahren und Messwertübereinstimmung.

| | Therapiezell-Volumen vs. Thermische Dosis | Therapiezell-Volumen vs. Nicht perfundiertes Volumen | Thermische Dosis vs. Nicht perfundiertes Volumen |
|--------------------|---|---|---|
| p | 0,17 | 0,95 | 0,15 |
| Korrelation | 0,84 | 0,83 | 0,8 |

3.1.4 Therapiedauer

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über den gesamten zeitlichen Ablauf, unterteilt in die für die Therapie wichtigen Abschnitte. Die dabei genutzten Formulierungen in den Tabellen 11 und 12 und den Abbildungen 19 und 20 wurden in Kapitel 2.5.1 näher erläutert.

Tabelle 11: Übersicht über die Therapiedauer jeder einzelnen Patientin.

| Nr. | Krankenhausaufenthalt [min] | Vorbereitung [min] | Zeit auf MR-Tisch [min] | erste bis letzte Sonifikation [min] | Patientenlagerung [min] | Planung [min] | Posttherapeutischer Aufenthalt [min] | MRT besetzt [min] |
|---------------------------|-----------------------------|--------------------|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------|-------------------|--------------------------------------|--------------------|
| 1 | 450 | 97 | 200 | 108 | 30 | 42 | 153 | 312 |
| 2 | 525 | 95 | 305 | 106 | 135 | 27 | 125 | 415 |
| 3 | 420 | 60 | 255 | 121 | 36 | 66 | 105 | 330 |
| 4 | 480 | 79 | 310 | 179 | 75 | 27 | 91 | 404 |
| 5 | 420 | 75 | 285 | 177 | 65 | 16 | 60 | 375 |
| 6 | 420 | 87 | 250 | 126 | 51 | 35 | 83 | 352 |
| 7 | 390 | 67 | 288 | 220 | 17 | 27 | 35 | 370 |
| 8 | 390 | 60 | 280 | 118 | 85 | 23 | 50 | 355 |
| 9 | 420 | 67 | 230 | 151 | 30 | 30 | 123 | 312 |
| 10 | 300 | 60 | 206 | 135 | 65 | 17 | 34 | 281 |
| 11 | 360 | 65 | 240 | 173 | 15 | 25 | 55 | 320 |
| 12 | 345 | 50 | 250 | 147 | 50 | 22 | 45 | 315 |
| 13 | 300 | 53 | 180 | 93 | 40 | 24 | 67 | 248 |
| 14 | 360 | 80 | 260 | 127 | 80 | 30 | 20 | 355 |
| 15 | 240 | 25 | 180 | 93 | 90 | 20 | 35 | 220 |
| 16 | 300 | 100 | 150 | 92 | 20 | 20 | 50 | 265 |
| 17 | 350 | 70 | 260 | 185 | 25 | 10 | 20 | 345 |
| 18 | 360 | 70 | 255 | 170 | 20 | 20 | 35 | 340 |
| Mittelwert ±SD | 379 ±71 | 70 ±18 | 244 ±45 | 140 ±37 | 52 ±32 | 27 ±12 | 66 ±39 | 329 ±51 |

Die Übersicht verdeutlicht die Limitierung des Therapieerfolges durch die Empfehlung der maximalen Behandlungsdauer durch die *FDA* bei einer Liegezeit von 244 ± 45 min (150-310). Eine Liegezeit von 3 h oder weniger konnte nur in 3 Fällen erreicht werden, darunter einmal aufgrund eines schmerzbedingten Therapieabbruchs.

Die Patientinnen konnten die Klinik im Mittel nach 379 ± 71 min (240-525) wieder verlassen, 8 der 18 Patientinnen hatten einen Aufenthalt zwischen 5 und 6 h. Bei genauer Betrachtung der Daten fallen einige besonders stark vom Mittelwert abweichende Werte auf, die kurz näher erläutert werden sollen:

- *Patientin Nr. 2:* Die Dauer der Lagerung (135 min) wurde durch eine Darminterposition im Nahfeld verursacht, welche durch Blasenfüllung mittels Blockung des Blasenkatheters behoben werden konnte.
- *Patientin Nr. 3:* Die lange Planungsdauer (66 min) wurde durch einen Softwarefehler verursacht, der eine Planungswiederholung erforderlich machte.
- *Patientin Nr. 7:* Die Zeitspanne von erster bis letzter Sonifikation (220 min) erklärt sich durch einen Wechsel des zwischen abdominaler Bauchhaut und Transducer befindlichen Gelpads bei fraglichem Schaden des primär genutzten Gelpads.
- *Patientin Nr. 12:* Die Lagerungszeit wurde durch Ausgleich der schlechten Uteruslage mittels rektaler Füllung und intravenöser NaCl-Infusion zur beschleunigten Harnblasenfüllung verlängert.
- *Patientin Nr. 14:* Die Lagerung (80 min) wurde durch die für die Therapie erforderlich Harnblasenfüllung verzögert.
- *Patientin Nr. 16:* Die Vorbereitungszeit (100 min) war Folge von Materialproblemen der für die Therapie genutzten Gelpads.

Bei der Betrachtung des Zeitaufwandes fällt in mehreren Bereichen eine signifikante Reduktion der Zeitspannen mit wachsender Patientenzahl durch die steigende Erfahrung des Therapeuten auf. Tabelle 12 betrachtet diesen Einfluss genauer, indem die Studienpopulation in 2 Gruppen aufgeteilt wird, wobei Gruppe 1 (induziertes NPV $22,4 \pm 24,4$ ml (1,8-77,1)) die ersten 9 Patientinnen umfasst, Gruppe 2 (induziertes NPV $57,3 \pm 51,9$ ml (4,8-127,8)) Patientin 10-18.

Durch die Untergliederung der Studienpopulation wird deutlich, dass mit wachsender Arbeitsroutine im Rahmen der Studie trotz einer Vergrößerung des erreichten NPV signifikante Zeitersparnisse in den Bereichen Planung (12 min, $p=0,02$), Patientenliegezeit im MR (47 min, $p=0,03$), Gesamtnutzungsdauer des MRT (59 min $p=0,02$), posttherapeutischer Aufenthalt (50 min, $p=0,005$) und Krankenhausaufenthalt gesamt (112 min, $p=0,0003$) erzielt werden konnten.

Tabelle 12: Beeinflussung des Zeitaufwandes durch Erfahrung.

| | | Kranken- hausauf- enthalt [min] | Vor- bereit- ungs- zeit [min] | Zeit auf MR- Tisch [min] | erste bis letzte Sonifika- tion [min] | Patient- enlage- rung [min] | Plan- ung [min] | Post- therapeu- tischer Aufent- halt [min] | MRT besetzt [min] |
|-------------------|-------------|--|---|-----------------------------------|---|--------------------------------------|-----------------------|---|-------------------------|
| Mittelwert ±SD | Gruppe 1 | 435 ±44 | 76 ±14 | 267 ±36 | 145 ±39 | 58 ±37 | 33 ±14 | 91 ±39 | 358 ±37 |
| | Gruppe 2 | 323 ±42 | 64 ±21 | 220 ±42 | 134 ±36 | 45 ±27 | 21 ±6 | 40 ±16 | 299 ±47 |
| p | | 0,0003 | 0,2 | 0,03 | 0,6 | 0,4 | 0,02 | 0,005 | 0,02 |

Bezüglich der Frage potenzieller Zeitersparnisse für Patient und MRT-Nutzung soll die jeweilige Zeitaufteilung noch einmal verdeutlicht werden. Das Kreisdiagramm (Abb. 19) zeigt, dass nur 37% der Krankenhausaufenthaltsdauer für die eigentliche Sonifikation genutzt werden. Auf Patienten- und Gerätevorbereitung sowie Lagerung entfällt fast genauso viel Zeit (32%).

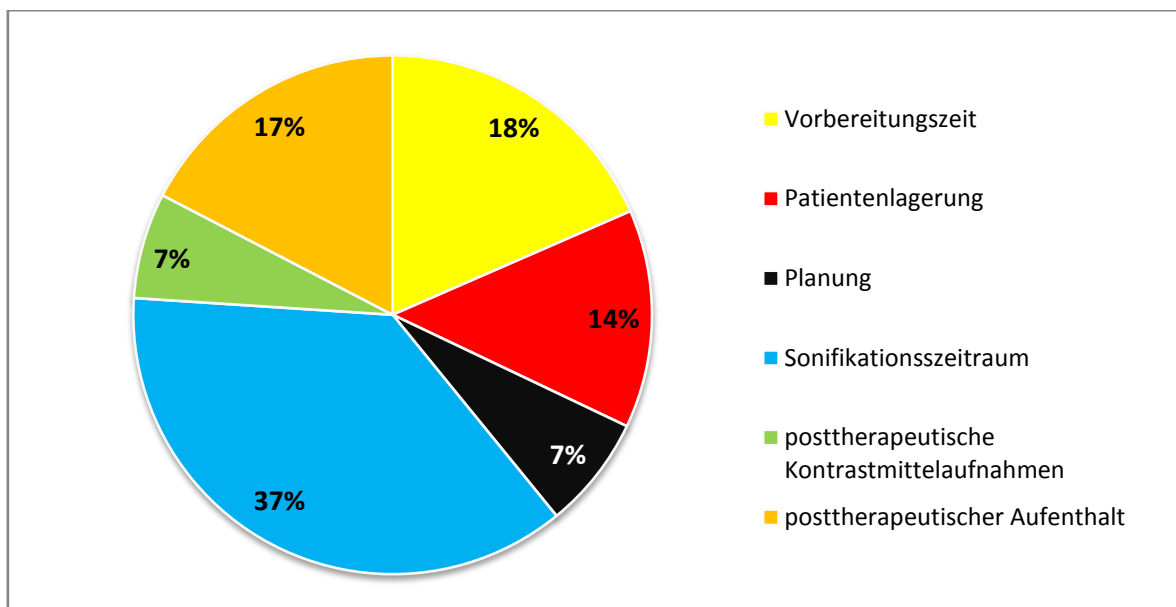


Abbildung 19: Gliederung des Patientenaufenthaltes in der Klinik.

Ein ähnliches Bild ergibt sich für die Nutzungsdauer des MRT. Während der Hauptteil der Zeit (71%) für Patientenlagerung, Planung, Sonifikation und posttherapeutische Kontrastmittelaufnahmen genutzt wird, entfallen auch hier 20% der MRT-Nutzung auf

Vorbereitung des Systems und etwaigen Geräteleerstand durch die Patientenvorbereitungen (Abb. 20).

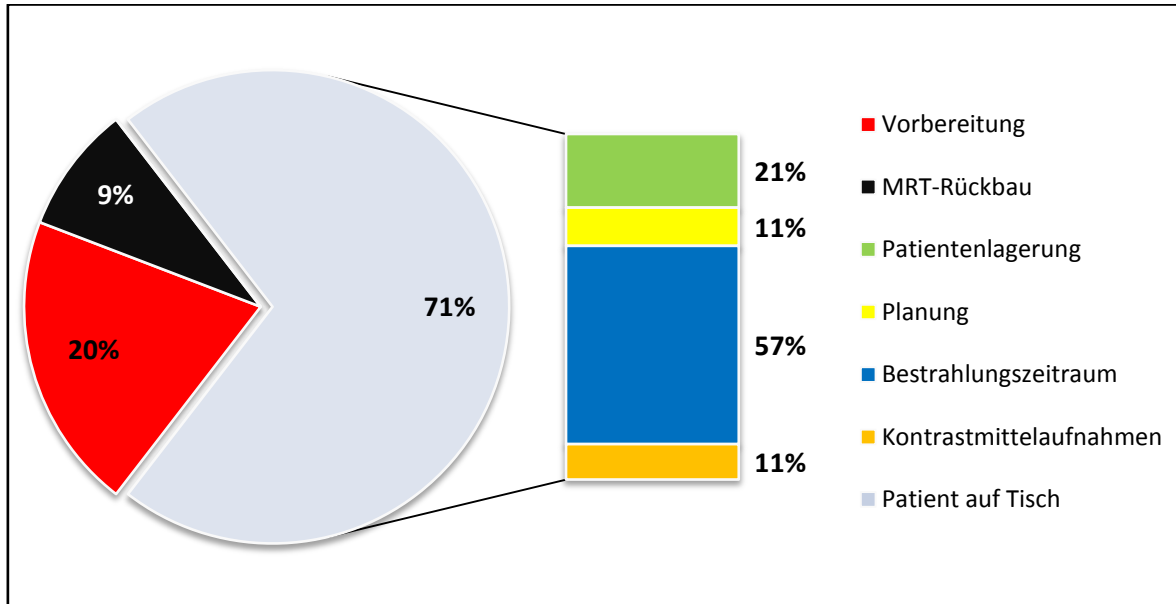


Abbildung 20: Gliederung der MRT-Nutzungsdauer.

3.1.5 Verträglichkeit der Therapie

Es traten keinerlei schwerwiegende Zwischenfälle während oder nach der Therapie auf. Alle Patientinnen konnten die Klinik noch am Therapietag nach im Mittel 66 Minuten postinterventionellem Aufenthalt verlassen. Die standardisierte Medikation musste nur in 4 Fällen um die Gabe oraler Analgetika und in 2 Fällen um eine erneute Gabe der leichten Sedierung mittels Diazepam erweitert werden.

In 4 von 18 Fällen musste die Therapie jedoch vor Erreichen des gewünschten Sonifikationsvolumens aufgrund von Schmerzen abgebrochen werden. Die Schmerzsymptomatik der Patientinnen äußerte sich variabel:

- *Patientin Nr. 7:* Wiederholte mäßige Schmerzen im Bereich einer abdominalen im Nahfeld gelegenenen Sectionarbe.
- *Patientin Nr. 9:* Schmerzen unterschiedlicher Intensität von mild bis stark während der Sonifikationen, die teilweise in ein Bein ausstrahlten.
- *Patientin Nr. 12:* Milde Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule und des linken Beines während der Sonifikationen.

- *Patientin Nr. 13:* Wiederholt starke Schmerzen im Beckenbereich bei Sonifikationen mit einer Leistung von mehr als 130 Watt und ausbleibender Temperaturerhöhung des Gewebes bei niedrigerer Leistung.

In allen 4 Fällen wurde die Therapie im Sinne der Patientensicherheit abgebrochen. Alle Patientinnen zeigten jedoch eine vollständige Erholung in der posttherapeutischen klinischen Beobachtungsphase. In der körperlichen Nachuntersuchung konnten weder neurologische noch dermatologische Auffälligkeiten festgestellt werden. Keine der MR-Aufnahmen zeigte unbeabsichtigte Läsionen.

Bei keiner der therapierten Patientinnen traten im Überwachungszeitraum Folgeschädigungen auf. Zur Objektivierung der Schmerzhaftigkeit der Therapie wurde das Schmerzniveau vor, während und nach der Therapie abgefragt und in einer vierstufigen Ordinalskala wiedergegeben (Tab. 13).

Tabelle 13: Schmerzintensität vor, während und nach erfolgter Therapie.

| Schmerzintensität | | 0 (kein) | 1 (leicht) | 2 (mäßig) | 3 (stark) | Mittelwert |
|----------------------------------|---------------|----------|------------|-----------|-----------|------------|
| Patientenanzahl (Anteil in %) | vor Therapie | 15 (83) | 3 (17) | 0 | 0 | 0,2 |
| | während | 7 (39) | 4 (22) | 4 (22) | 3 (17) | 1,2 |
| | nach Therapie | 13 (72) | 5 (28) | 0 | 0 | 0,3 |

Die Auswertung zeigt, dass knapp 40% der Patientinnen zu keiner Zeit über Schmerzen klagten. Alle Frauen hatten in der postinterventionellen Überwachungsphase gar keine oder lediglich leichte Schmerzen. In nur drei Fällen wurden starke Schmerzen während der Therapie angegeben, von denen, wie oben erläutert, zwei zum Abbruch der Therapie führten (Patientin Nr. 9 und 13). In einem Fall war das Auftreten so kurzzeitig, dass die Therapie weitergeführt werden konnte. Die beiden übrigen Therapieabbrüche (Patientin Nr. 7 und 12) erfolgten unter mäßigen Schmerzen.

3.2 Kontrollphase

In der posttherapeutischen Phase bis zur 1-Monats-Kontrolluntersuchung wurden die Patientinnen nach auftretenden Beschwerden befragt. Es zeigten sich im gesamten Zeitraum lediglich 2 auffällige Befunde:

- *Patientin 6:* Nach 2 Wochen klagte die Patientin über starke Schmerzen im Unterbauch über einen Zeitraum von wenigen Tagen. Die daraufhin erstellten

MRT-Aufnahmen zeigten jedoch keine Komplikationen oder anderweitige Auffälligkeiten im Beckenbereich. Die Schmerzen konnten kurzfristig mit NSAIDs ausreichend gelindert werden und gingen letztlich vollständig zurück.

- *Patientin Nr. 10:* Die Patientin gab eine verstärkte erste posttherapeutische Menstruationsblutung an, jedoch ohne stärkere Schmerzen.

Ansonsten zeigten sich im gesamten Patientenkollektiv keinerlei weitere Einschränkungen oder Auffälligkeiten. Alle Studienteilnehmerinnen konnten bereits am ersten Tag nach der Therapie wieder ihren normalen täglichen Aktivitäten nachgehen. Es ergab sich kein verstärkter Schmerzmittelgebrauch und keinerlei sonstige mit der Therapie zusammenhängende Komplikation.

3.3 Verlaufsbeobachtung

Um den therapeutischen Nutzen hinsichtlich Symptomatik und Volumenreduktion der Myome zu beurteilen, wurden 1 und 6 Monate nach der Therapie Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Von den 18 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen nahmen alle die Kontrolluntersuchung nach 1 Monat wahr. 6 Monate nach Therapie erschienen noch 13 der 18 therapierten Patientinnen zur magnetresonanztomographischen Evaluation der Myomgröße und beantworteten den in der Studie verwandten Fragebogen.

3.3.1 Entwicklung des Myomvolumens

Die Volumina wurden, wie in Kapitel 2.4.2 beschrieben, erfasst und die Volumenänderung ausgewertet. Es wurden insgesamt 27 Myome in 18 Patientinnen therapiert. Von diesen 27 Myomen wurden 21 Myome über einen Zeitraum von 6 Monaten nachbeobachtet (Tab. 14).

Dabei verringerte sich das Volumen dieser Myome absolut von prätherapeutisch $107,5 \pm 128,7$ ml (6-411) auf $81,5 \pm 97,1$ ml (0-312) nach 1 Monat ($p=0,0003$) und $64,8 \pm 85,3$ ml (0-323) nach 6 Monaten ($p=0,00006$) und damit relativ um $28,4 \pm 20,9\%$ (-9,2-100) bzw. $45,2 \pm 21,3\%$ (5,3-100) (Abb. 21). Alle kontrollierten Myome zeigten eine Volumenreduktion, lediglich ein Myom weniger als 10 %. 9 der 21 Myome verringerten ihre Größe auf 41-60% des prätherapeutischen Ausmaßes. Ein Myom konnte nicht mehr nachgewiesen werden (Abb. 22).

Tabelle 14: Auflistung der Größenentwicklung der über einen Zeitraum von 6 Monaten nachbeobachteten Myome.

| Nr. | Therapietag [ml] | Follow up 1 Monat [ml] | Follow up 6 Monate [ml] | Volumenreduktion absolut [ml] nach 6 Monaten | Volumenreduktion in % nach 6 Monaten |
|-------------------|---------------------|------------------------------|-------------------------------|--|--|
| 1 | 411 | 312 | 323 | 88 | 21,4 |
| 2 | 50 | 46,6 | 15,3 | 34,7 | 69,4 |
| 3 | 7,3 | 5,9 | 1,7 | 5,6 | 76,7 |
| 4 | 259 | 194 | 136 | 123 | 47,5 |
| 5 | 159 | 174 | 77,2 | 81,8 | 51,4 |
| 6 | 21,4 | 15,3 | 16,6 | 4,8 | 22,4 |
| 7 | 24,5 | 16,2 | 16,5 | 8 | 32,7 |
| 8 | 7,3 | 4,6 | 3,3 | 4 | 54,8 |
| 9 | 6,1 | 5,1 | 5,8 | 0,3 | 4,9 |
| 10 | 234 | 163 | 131 | 103 | 44,0 |
| 11 | 69 | 53 | 42,8 | 26,2 | 38,0 |
| 12 | 69 | 48,9 | 53,4 | 15,6 | 22,6 |
| 13 | 11 | 9 | 6 | 5 | 45,5 |
| 14 | 16,6 | 12 | 9,3 | 7,3 | 44,0 |
| 15 | 74,2 | 40 | 37,5 | 36,7 | 49,5 |
| 16 | 18,8 | 8,9 | 6,5 | 12,3 | 65,4 |
| 17 | 6 | 0 | 0 | 6 | 100,0 |
| 18 | 41,7 | 36,3 | 22,5 | 19,2 | 46,0 |
| 19 | 98,4 | 79,3 | 72,6 | 25,8 | 26,2 |
| 20 | 339 | 243 | 163 | 176 | 51,9 |
| 21 | 334 | 244 | 219 | 115 | 34,4 |
| Mittelwert | 107,5 | 81,5 | 64,7 | 42,8 | 45,2 |
| ±SD | 128,6 | 97,1 | 85,3 | 50,4 | 21,3 |

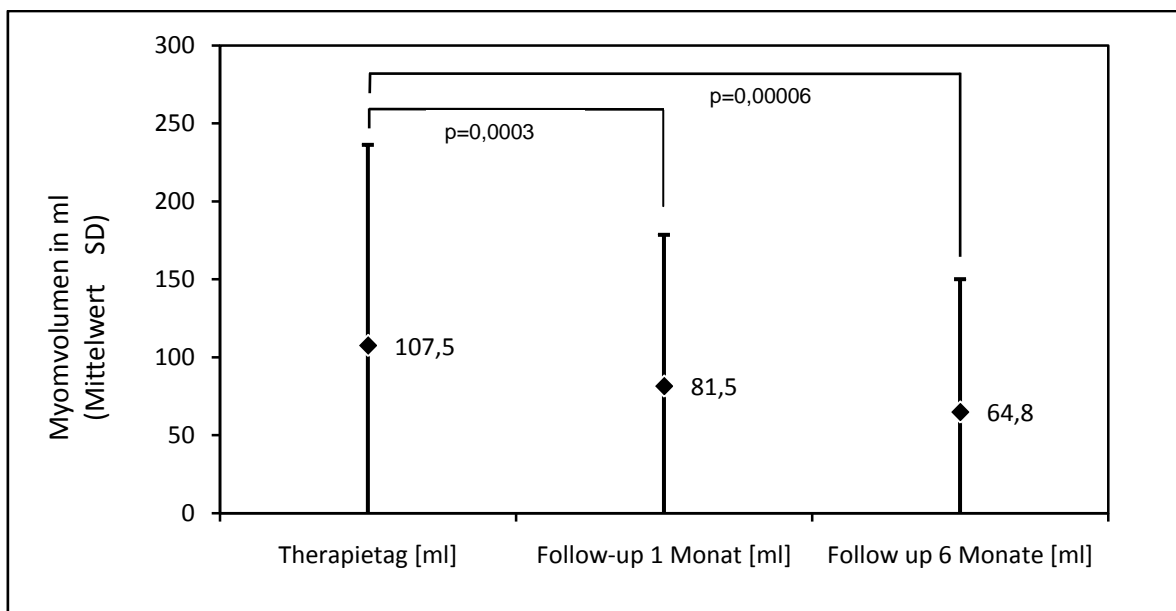


Abbildung 21: Entwicklung des Myomvolumens.

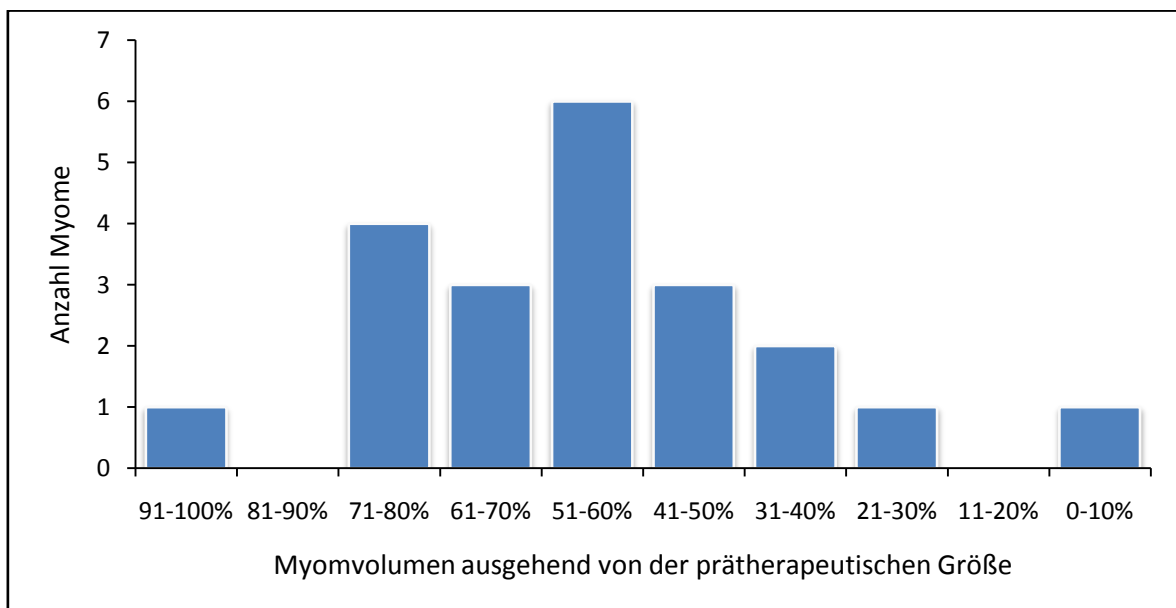


Abbildung 22: Größenausdehnung der nachbeobachteten Myome nach 6 Monaten als Anteil des prätherapeutischen Volumens.

3.3.2 Entwicklung des Ablationsvolumens

Äquivalent zur Auswertung der Myomgröße wurden die Entstehung und der Verlauf der entstandenen Ablationsareale betrachtet. Ausgehend von einem initial entstandenen Perfusionsschaden von $12,4 \pm 28,6$ ml (0,1-127,8) bei 58 zusammenhängenden nicht perfundierten Arealen in den 27 therapierten Myomen war in den Nachuntersuchungen ein deutlicher Rückgang der Volumina zu erkennen. Über einen Zeitraum von 6 Monaten wurden insgesamt 39 der nicht perfundierten Areale in 21 der initial 27 therapierten Myome nachbeobachtet.

Nach einem Monat war das Ablationsvolumen um $65,4 \pm 46,7\%$ (32,1-100) regredient bei einer absoluten Reduktion von $15,4 \pm 32,8$ ml (0,3-127,8) auf $9,1 \pm 23,6$ ml (0-124,2). 25% der Läsionen waren am ersten Kontrolltermin nicht mehr nachweisbar.

Nach 6 Monaten waren noch 12 von 39 Nekrosearealen nachweisbar, das mittlere Volumen auf $4 \pm 11,7$ ml (0-56,9) gesunken (Abb. 23). In einem Fall zeigte sich nach einem Monat eine Größenzunahme von 44,5 auf 124,2 ml, also fast eine Verdreifachung des primär induzierten Ablationsvolumens. Abbildung 24 verdeutlicht den Verlauf der nicht perfundierten Areale in kontrastmittelgestützten T1-gewichteten MR-Aufnahmen in sagittaler Schnittführung.

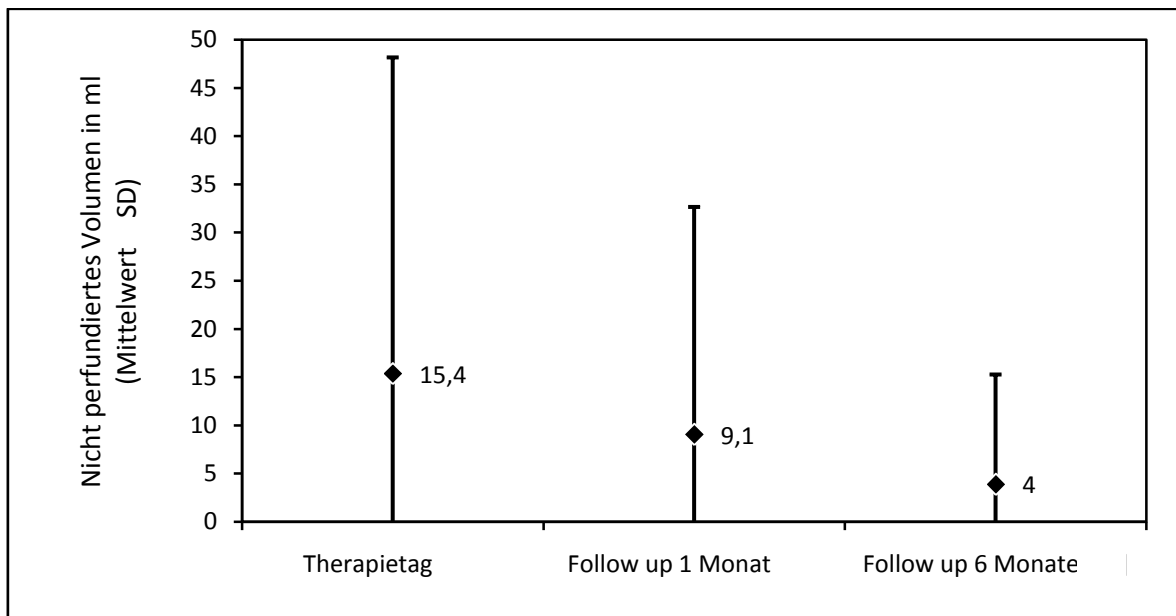


Abbildung 23: Entwicklung des nicht perfundierten Volumens als Maß des Ablationsvolumens.



Abbildung 24: Größenentwicklung eines Myoms mit initial erzeugtem Ablationsareal (a), Größenzunahme nach 1 Monat (b) und Regredienz nach 6 Monaten (c)

3.3.3 Entwicklung der Symptomatik

Zur Einschätzung des Behandlungserfolges erfolgte die Auswertung des von Spies et al. entworfenen Fragebogens *UFS-QoL* (Anhang).

Bei 13 der 18 eingeschlossenen Patientinnen konnte die Entwicklung der Symptomatik über 6 Monate beobachtet werden. Dabei zeigte sich bei einem mittleren Symptom Severity Score (SSS) von $51,4 \pm 15,5$ (28,1-75) vor der Therapie ein signifikanter Rückgang der Symptomatik auf einen SSS von $36,8 \pm 17,2$ (9,4-65,6) ($p=0,004$) nach einem halben Jahr. Abbildung 25 zeigt die Entwicklung des SSS nach 1 und 6 Monaten.

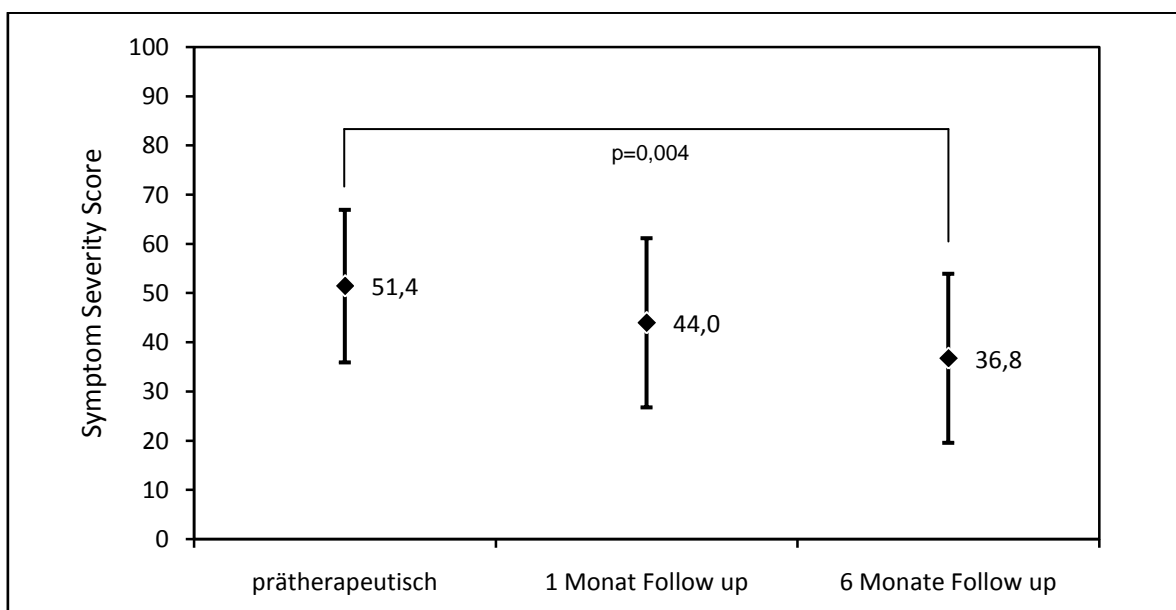


Abbildung 25: Entwicklung der myomassozierten Symptomatik.

Bei 9 Frauen sank der SSS um mindestens 10 Punkte, bei 6 von ihnen sogar um mindestens 20. Eine Patientin gab posttherapeutisch stärkere Beschwerden an, bei dreien konnte der SSS nur um weniger als 10 Punkte reduziert werden. Betrachtet man die abgefragten myomassozierten Symptome einzeln, so zeigt sich für alle Beschwerden ein tendenzieller Rückgang 6 Monate nach der Therapie, der jedoch nur für das Symptom Blutung signifikant ist ($p=0,03$) (Abb. 26).

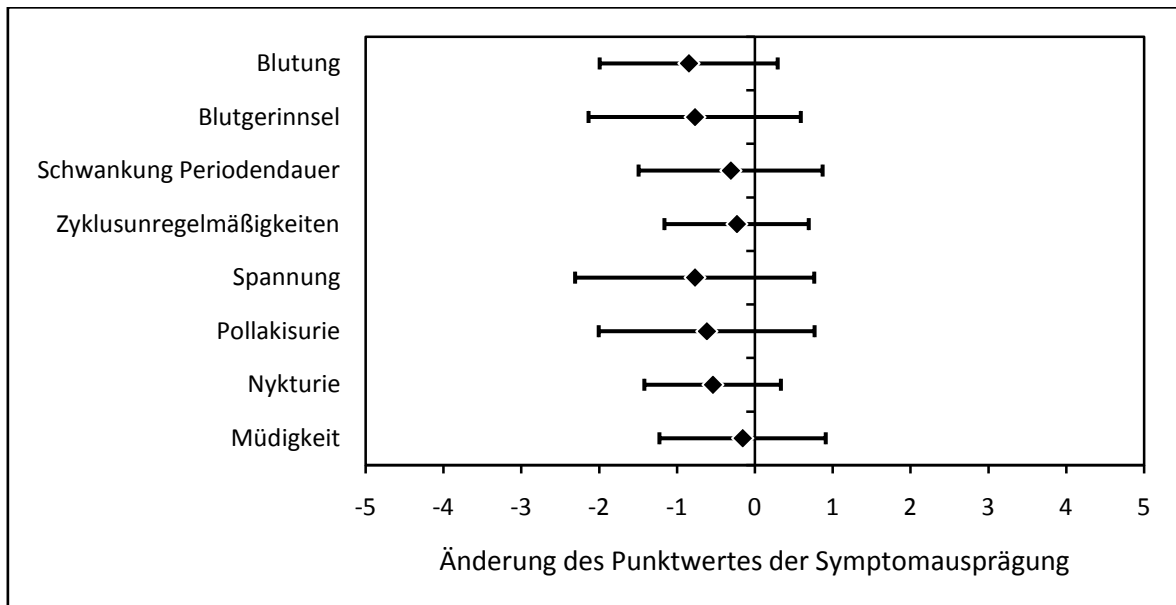


Abbildung 26: Entwicklung der einzelnen Symptome 6 Monate nach der Therapie.

Neben der Symptomreduktion konnte auch eine signifikante Steigerung der Lebensqualität gezeigt werden. Bei einem Quality-of-Life-Score (QoL-Score) von $55,6 \pm 21,8$ Punkten (19,8-90,5) vor der Therapie kam es zu einer Erhöhung auf $71,4 \pm 21,7$ Punkten (36,2-100) nach 6 Monaten ($p=0,02$) (Abb. 27). Bei 9 der 13 Befragten ergab sich eine Steigerung des QoL-Scores um mehr als 10 Punkte, bei 6 von ihnen sogar um mehr als 20. Drei Patientinnen gaben eine Minderung ihrer Lebensqualität an.

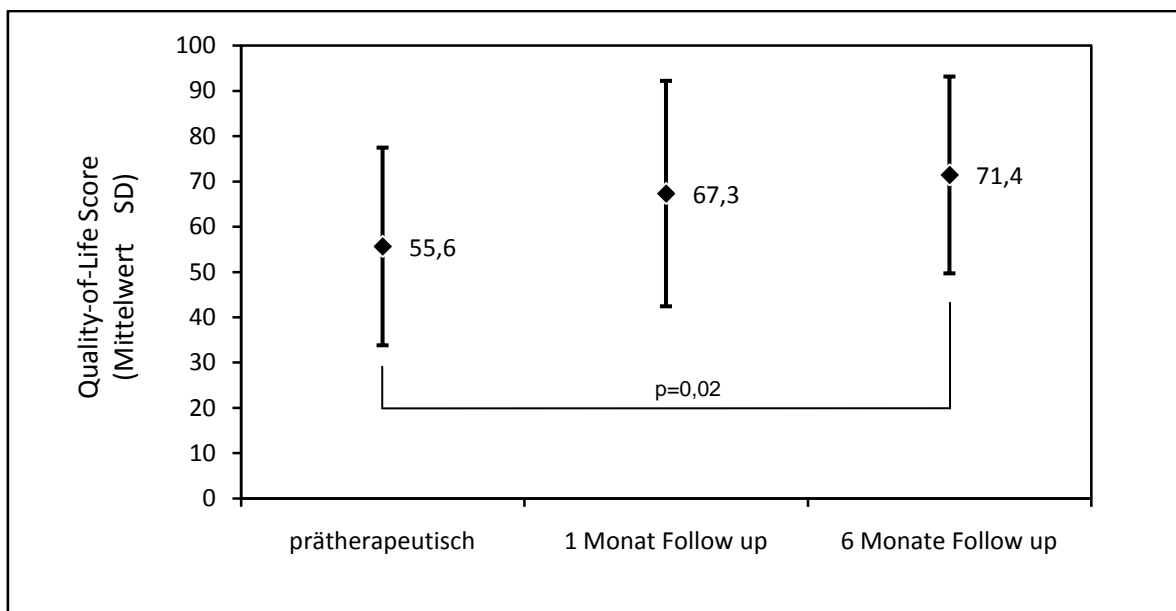


Abbildung 27: Entwicklung der Lebensqualität.

Bei der Analyse der einzelnen Bereiche der Lebensqualität zeigt sich eine signifikante Erhöhung des berechneten Scores in den Kategorien Aktivitäten ($p=0,007$), Energie ($p=0,03$) und Sexualität ($p=0,007$). In den anderen Gruppen ist lediglich eine tendenzielle Verbesserung festzustellen (Abb. 28).

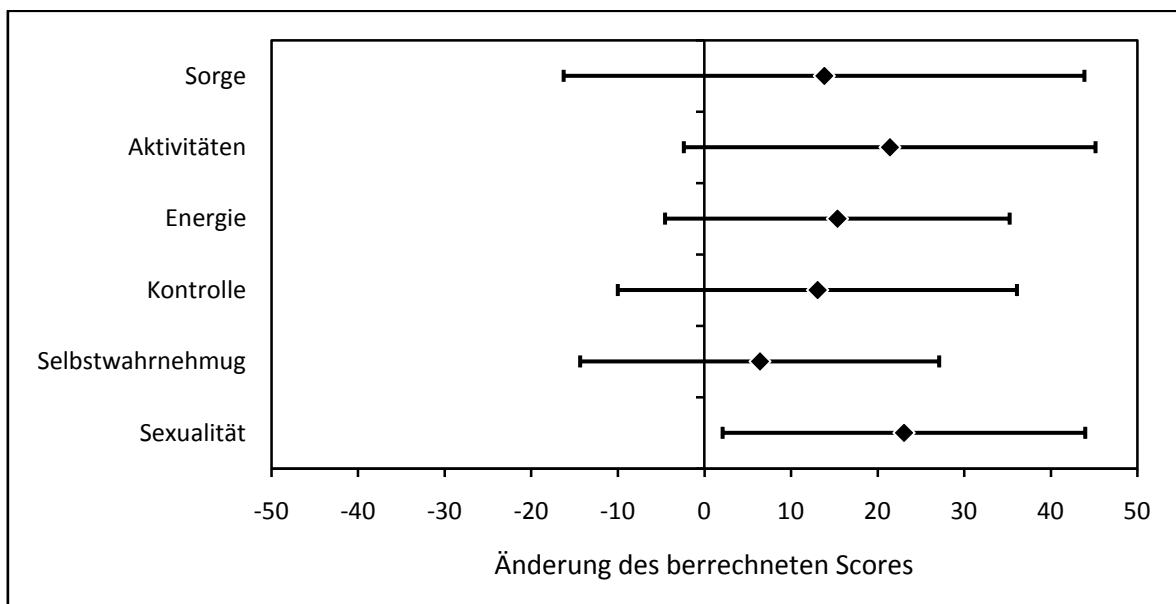


Abbildung 28: Entwicklung der einzelnen Bereiche der Lebensqualität 6 Monate nach Therapie.

3.4 Gebrauch der Feedback-Technologie

Ein entscheidender Erfolgsfaktor der Sonifikationen ist der erfolgreiche Abschluss der einzelnen Sonifikationen. Die folgende Tabelle verdeutlicht, dass bei der Nutzung der Feedbackzellen lediglich 28,6% komplett therapiert werden konnten, 71,4% wurden vorzeitig abgebrochen. Dabei kam es in 50% aller Sonifikationen zu einem Abbruch aufgrund von Softwarefehlermeldungen, in 11,4% zu einem Sonifikationsende durch den Therapeuten. Die Nutzung der Treatmentzellen erwies sich als stabiler, nur 16,6% mussten vorzeitig beendet werden (Tab. 15).

Tabelle 15: Abbruchkriterien der Therapiezellarten im Überblick.

| Sonifikationsende | Treatmentzellen absolut (in %) | Feedbackzellen absolut (in %) |
|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| komplett | 171 (83,4) | 65 (28,6) |
| vorzeitiger Abbruch (gesamt) | 34 (16,6) | 162 (71,4) |
| durch Therapeut | 3 (1,5) | 26 (11,4) |
| durch Patient | 7 (3,4) | 3 (1,2) |
| durch Software-Fehler | 2 (1) | 113 (50) |
| durch Sicherheitssystem | 5 (2,4) | 1 (0,5) |
| sonstige | 17 (8,3) | 19 (8,3) |
| gesamt | 205 | 227 |

Betrachtet man die Aufteilung der komplettierten Feedbackzellen genauer, wird deutlich, dass 9 von 11 der 4 mm durchmessende Zellen abgeschlossen wurden (82%), aber nur 40 von 146 der 8 mm messenden Zellen (27,4%) und 16 von 70 der 12 mm Zellen (22,9%). Die Abbruchrate erhöhte sich also mit steigender Zellgröße deutlich (Tab 16).

Tabelle 16: Übersicht über abgeschlossene und abgebrochene Sonifikationen je nach Therapiezelltyp und -größe.

| | Treatmentzellen | | | Feedbackzellen | | |
|---------------|-----------------|---------------|-------------|----------------|---------------|-------------|
| | gesamt | abgeschlossen | abgebrochen | gesamt | abgeschlossen | abgebrochen |
| 4 mm | 2 | 0 | 2 | 11 | 9 | 2 |
| 8 mm | 165 | 148 | 17 | 146 | 40 | 106 |
| 12 mm | 20 | 9 | 11 | 70 | 16 | 54 |
| 16 mm | 18 | 14 | 4 | - | - | - |
| gesamt | 205 | 171 | 34 | 227 | 65 | 162 |

Im Folgenden werden zur Beurteilung des Einflusses des Feedback-Mechanismus nur die erfolgreich abgeschlossenen Therapiezellen (171 Treatmentzellen vs. 65 Feedbackzellen) miteinander verglichen. Dabei werden im Vergleich der einzelnen Therapiezellgrößen nur 8 mm und 12 mm durchmessende Therapiezellen verglichen, da 4 mm durchmessende herkömmliche Therapiezellen nicht erfolgreich abgeschlossen werden konnten und 16 mm durchmessende Therapiezellen mit Feedback-Mechanismus nicht genutzt wurden.

10% (17 von 171) der Treatmentzellen konnten eine Temperatur von 55°C nicht erreichen, alle der erfolgreich abgeschlossenen Feedbackzellen hingegen erreichten Temperaturen von über 57°C. Daneben erreichten die Feedbackzellen signifikant höhere Temperaturen ($p=0,000001$), dies gilt sowohl für 8 mm durchmessende Therapiezellen ($p=0,00001$) als auch für 12 mm Therapiezellen ($p=0,002$). Dabei wurden weder exzessive Temperaturmaxima, wie vereinzelt bei herkömmlichen Therapiezellen, erreicht noch die Minimaltemperatur für die Induktion einer Nekrose unterschritten (Tab. 17). Erfolgreich beendete Feedbackzellen zeigten insgesamt ein signifikant konstanteres Temperaturverhalten als abgeschlossene Treatmentzellen ($p=0,01$) (Abb. 29). Dies zeigt sich auch in der geringeren Standardabweichung ($\pm 4,58^\circ\text{C}$ vs. $\pm 7,73^\circ\text{C}$). Dabei wiesen vor allem die Feedback-regulierten 8 mm Therapiezellen eine geringere Temperaturvarianz ($p=0,017$) auf, während sich die 12 mm Therapiezellen nicht signifikant unterscheiden ($p=0,3$).

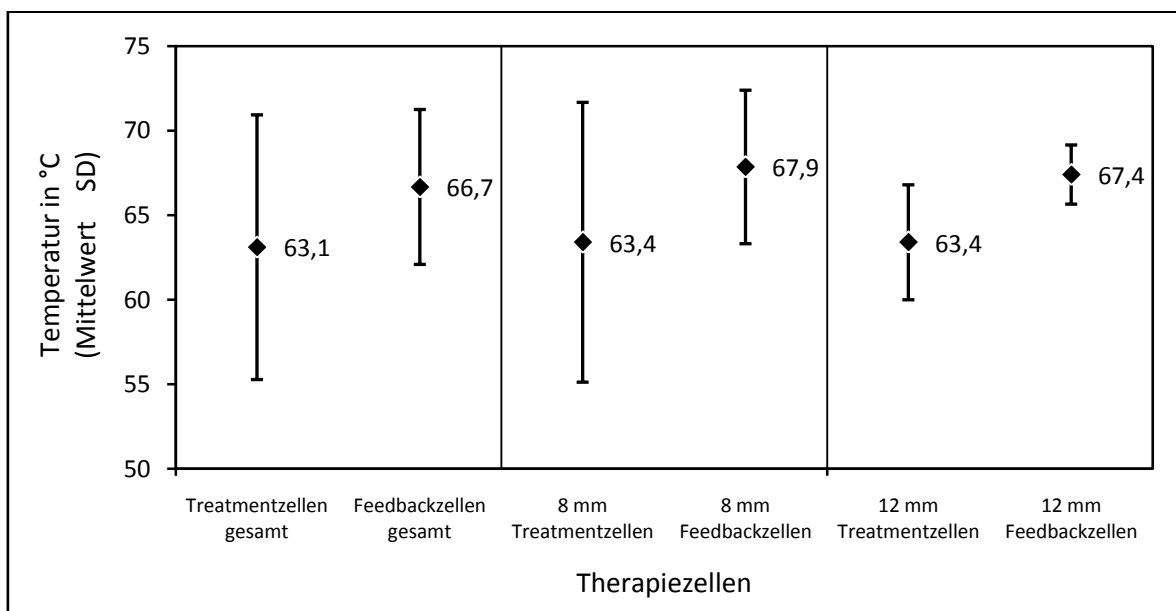


Abbildung 29: Temperaturverhalten der verschiedenen Therapiezellen.

Tabelle 17: Temperaturverhalten der verschiedenen Therapiezellen.

| | Treatment- zellen gesamt | Feedback- zellen gesamt | 8 mm Treatment- zellen | 8 mm Feedback- zellen | 12 mm Treatment- zellen | 12 mm Feedback- zellen |
|----------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Anzahl | 171 | 65 | 148 | 40 | 9 | 16 |
| Mittelwert[°C] | 63,1 | 66,7 | 63,4 | 67,9 | 63,4 | 67,4 |
| SD [°C] | 7,8 | 4,6 | 8,3 | 4,5 | 3,4 | 1,8 |
| Minimum [°C] | 48 | 57,4 | 48 | 63,3 | 60,2 | 64,5 |
| Median [°C] | 62,9 | 66,4 | 63,5 | 66,4 | 62,5 | 67,1 |
| Maximum [°C] | 127,2 | 87,4 | 127,2 | 87,4 | 71,5 | 70,6 |

Abbildung 30 macht die feste Sonifikationsdauer erfolgreich abgeschlossener Treatmentzellen deutlich, die Standardabweichung ist nahe 0. Feedbackzellen dagegen weisen eine höhere Varianz auf ($\pm 0,04$ s vs. $\pm 6,9$ s für 8 mm ($p < 0,0001$); $\pm 0,02$ s vs. $\pm 5,09$ s für 12 mm ($p = 0,0005$)). Insgesamt ergeben sich keine signifikanten Unterschiede bei der Sonifikationsdauer ($p = 0,63$ für 8 mm; $p = 0,13$ für 12 mm).

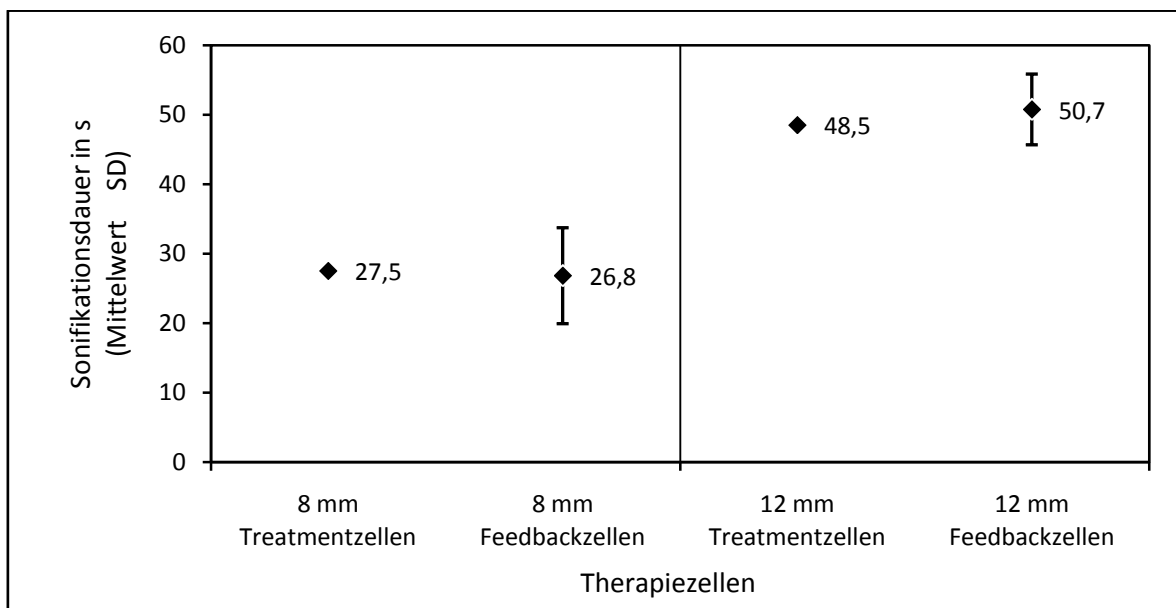


Abbildung 30: Sonifikationsdauer der verschiedenen Therapiezellen.

Tabelle 18: Sonifikationsdauer der verschiedenen Therapiezellen.

| | 8 mm Treatment | 8 mm Feedback | 12 mm Treatment | 12 mm Feedback |
|-------------------|----------------|---------------|-----------------|----------------|
| Anzahl | 148 | 40 | 9 | 16 |
| Mittelwert | 27,49 | 26,82 | 48,47 | 50,74 |
| SD | 0,04 | 6,90 | 0,02 | 5,09 |
| Minimum | 27,42 | 13,17 | 48,45 | 39,65 |
| Median | 27,48 | 27,79 | 48,47 | 50,86 |
| Maximum | 27,60 | 37,20 | 48,50 | 57,70 |

Der Varianzvergleich der induzierten Ablationsareale pro Sonifikation verdeutlicht, dass die 8 mm durchmessenden Feedback-Zellen ein signifikant konstanteres Ablationsareal generieren ($p=0,00002$), die Standardabweichung ist nur halb so groß wie für herkömmliche Therapiezellen (Abb. 33). Dabei war das Ablationsareal mit 9,58 mm 19,7% größer als geplant. Die 8 mm durchmessenden herkömmlichen Therapiezellen waren mit 7,76 mm 3% kleiner als erwartet. Dabei zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Methoden ($p=0,2$). 12 mm Treatmentzellen sind hingegen nicht variabler im Durchmesser ($p=0,7$). Sowohl 12 mm Treatment- als auch Feedbackzellen erreichen den geplanten Durchmesser, dabei weichen Feedbackzellen mit 13,8% stärker vom geplanten Durchmesser ab als das unregulierte Pendant mit 1,1%, jedoch ohne signifikanten Unterschied ($p=0,13$).

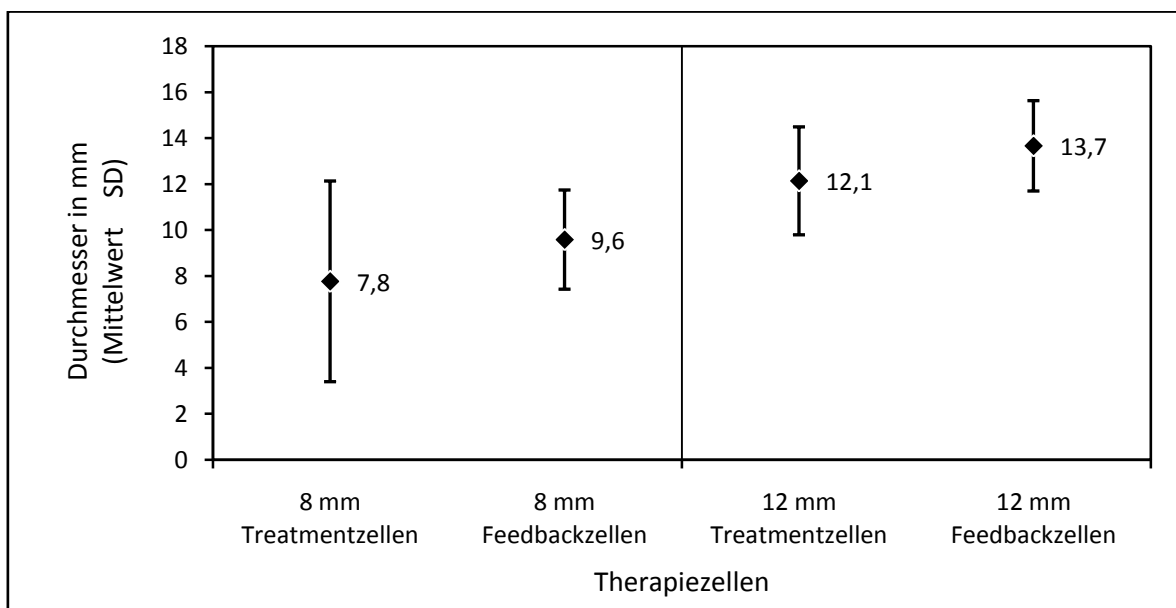


Abbildung 31: Durchmesser des Ablationsareals je Zelltyp und -größe.

Tabelle 19: Durchmesser des Ablationsareals je Zelltyp und -größe.

| | 8 mm Treatmentzellen | 8 mm Feedbackzellen | 12 mm Treatmentzellen | 12 mm Feedbackzellen |
|------------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Anzahl | 148 | 40 | 8 | 16 |
| Mittelwert [mm] | 7,76 | 9,58 | 12,13 | 13,66 |
| SD [mm] | 4,36 | 2,16 | 2,35 | 1,97 |
| Minimum [mm] | 0 | 0 | 7,40 | 8,40 |
| Median [mm] | 9,40 | 9,70 | 12,30 | 14,05 |
| Maximum [mm] | 14,50 | 13,60 | 14,60 | 16,80 |

Insgesamt weist das NPV Feedback-regulierter Therapiezellen eine signifikant höhere Abweichung vom geplanten Therapiezelldurchmesser auf (20,1% vs. -3,9% ($p=0,017$)). Dabei zeigt die prozentuale Abweichung für Feedbackzellen jedoch eine signifikant geringere Varianz ($p<0,001$) (Abb.34).

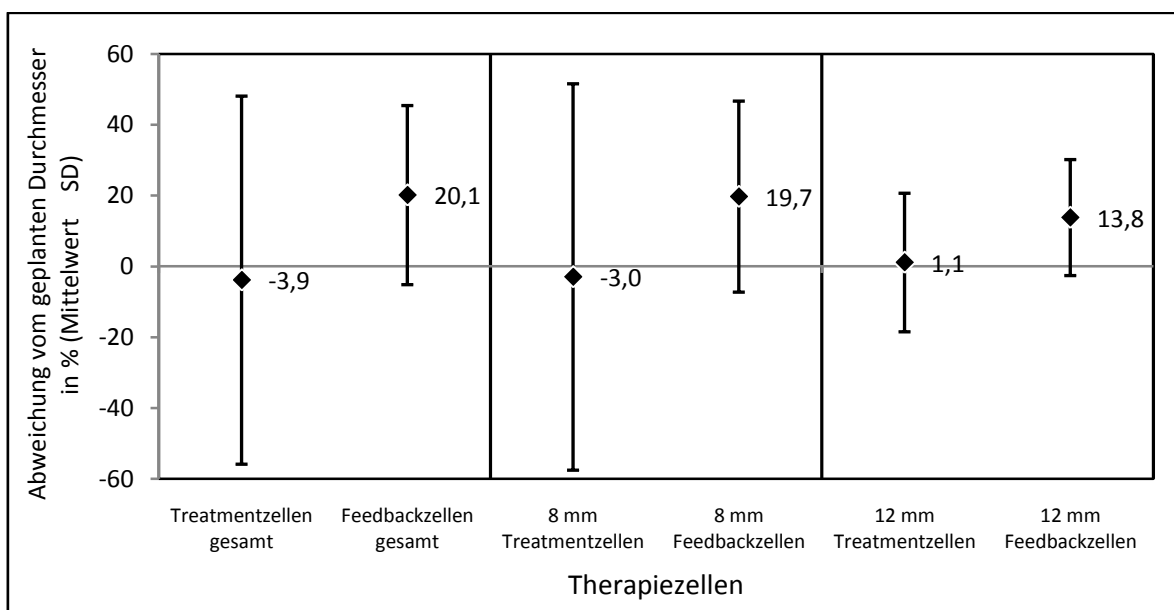


Abbildung 32: Abweichungen des NPV vom geplanten Therapiedurchmesser

Tabelle 20: Abweichungen des NPV vom geplanten Therapiedurchmesser

| | Treatment- zellen gesamt | Feedback- zellen gesamt | 8 mm Treatment- zellen | 8 mm Feedback- zellen | 12 mm Treatment- zellen | 12 mm Feedback- zellen |
|-----------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Anzahl | 171 | 65 | 148 | 40 | 9 | 16 |
| Mittelwert [%] | -3,9 | 20,2 | -3 | 19,7 | 1,1 | 13,8 |
| SD [%] | 52 | 25,3 | 54,6 | 27 | 19,6 | 16,4 |
| Minimum [%] | -100 | -100 | -100 | -100 | -38,3 | -30 |
| Median [%] | 15 | 21,3 | 17,5 | 21,3 | 2,5 | 17,1 |
| Maximum [%] | 81,3 | 70 | 81,3 | 70 | 21,7 | 40 |

Insgesamt weisen die mit Feedback-Mechanismus induzierten NPV eine gute Korrelation zum geplanten Therapiezelldurchmesser auf ($r=0,79$). Trotz der scheinbar geringeren Abweichung der herkömmlichen Therapiezellen vom Planungsdurchmesser korrelieren diese, wie schon an der großen Standardabweichung ersichtlich, insgesamt wesentlich schlechter mit dem Zielwert ($r=0,38$).

4 Diskussion

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der Durchführbarkeit, Effektivität und Sicherheit eines neuartigen HIFU-Systems zur Behandlung von symptomatischen Uterusmyomen im klinischen Alltag. Zum ersten Mal kamen hier eine volumetrische Sonifikation von Therapiezellen mit einem Durchmesser von bis zu 16 mm und eine Feedback-Technologie, die den Zeitaufwand reduzieren und die therapeutische Effektivität steigern sollten, in einer klinischen Studie zum Einsatz. Zur Evaluation dieser technischen Innovation wurden die einzelnen Therapiefaktoren wie Temperaturentwicklung, Größenkonsistenz und Überwachungssicherheit sowie der therapeutische Zeitaufwand und die klinischen Faktoren Größenreduktion der Myome und Symptomreduktion bewertet. HIFU erwies sich in Übereinstimmung mit vorangegangenen klinischen Studien als eine sichere und durchführbare Option zur Therapie von Uterusmyomen. Darüber hinaus konnten die technologischen Neuentwicklungen ihr Potenzial für die Verbesserung der Therapie zeigen, auch wenn zum klinischen Nutzen noch keine abschließende Bewertung möglich ist.

4.1 Patienten

Die Patientinnen entsprachen mit einem mittleren Alter von 47 Jahren und einem BMI von 23 in etwa den bisher veröffentlichten klinischen Studien zur klinischen Anwendung von HIFU bei der Therapie symptomatischer Uterusmyome. Der mittlere BMI lag im Mittel 2 Punkte niedriger als in vorangegangenen Untersuchungen (Hesley et al., 2006, Hindley et al., 2004, Morita et al., 2008, Stewart et al., 2006). Die multifaktorielle Symptomatik stellt einen typischen Querschnitt myombedingter Beschwerden dar (Parker, 2007).

4.2 Therapie

4.2.1 Therapiedauer

Sowohl unter dem Aspekt der Therapieverträglichkeit und der Patientensicherheit (z.B. im Rahmen des Thromboserisikos bei langer bewegungsloser Lagerung) als auch im Rahmen der Kosteneffektivität spielt die Therapiedauer eine wesentliche Rolle. Bisherige Anwendungen wurden aufgrund der uneffektiven Sonifikation kleiner einzelner

Therapiezellen begrenzt. Die volumetrische Sonifikation von Zellen bis zu einem Durchmesser von 16 mm sollte das maximal behandelbare Volumen steigern und die Therapiezeit verkürzen. Weniger Sonifikationen mit größeren Einzelvolumina führen zu weniger Abkühlungsphasen, dies bietet ein Potential zur Zeitersparnis.

Bei Betrachtung der einzelnen Therapien zeigt sich eine große interindividuelle Variabilität der durchgeführten Sonifikationen von mindestens 12 bis maximal 48 Sonifikationen pro Patient. Dies ist bedingt durch die große Varianz der Myomvolumina wie auch des Einsatzes unterschiedlicher Therapiezellgrößen. In dieser Studie betrug die mittlere Behandlungszeit, also die Gesamtliegezeit der Patientin im MRT 244 min, das heißt ca. 4 h. Dabei wird die Therapiedauer nicht nur als reine Zeitspanne von der ersten bis zur letzten Sonifikation betrachtet. Dieser Zeitraum ist mit 140 min wesentlich kürzer. Andere Faktoren der Therapie, vor allem die Patientenlagerung (im Mittel 52 min) spielen in der klinischen Praxis eine wichtige Rolle. Die absolute Sonifikationsdauer darf natürlich immer nur im Zusammenhang mit dem therapierten Myomvolumen betrachtet werden.

Andere Behandlungskomponenten, also Lagerung, Planung und postinterventionelle Kontrastmittelaufnahmen sind dagegen von dem Therapieausmaß relativ unabhängig und werden eher von anderen Faktoren beeinflusst. In den 140 min, die im Mittel für die Sonifikationen benötigt wurden, konnte pro Patient ein Gesamtvolumen von ca. 31 ml therapiert werden, was zu einer mittleren Gewebse Nekrose von 39 ml führte. Eine unveränderliche Konstante in der Therapie bleibt die Akquisition postinterventioneller Kontrastmittel-gestützter MR-Aufnahmen zur Evaluation des Therapieerfolges und der Kontrolle angrenzender Strukturen auf un intendierte Läsionen. Auch die Planungszeit, die im Mittel 27 min in Anspruch genommen hat und gerade durch die wachsende Erfahrung des Therapeuten im Rahmen der Studie von anfänglich 33 min auf 21 min noch einmal signifikant reduziert werden konnte, kann kaum noch verkürzt werden. Die Stabilität des Planungsprogrammes führte dazu, dass in nur einem Fall die Planung aufgrund eines technischen Problems wiederholt werden musste.

Als variabelster und problembehaftetster Faktor der Therapie erwies sich die Lagerung der Patientinnen auf der MR-Liege. In 7 von 18 Fällen nahm die Lagerung mehr als 60 min in Anspruch, im Höchstfall sogar 135 min. Hauptgründe für solch lange Vorbereitungen waren Darminterposition zwischen der Uterusvorderwand und der Bauchwand, postoperative Narben und eine präsakrale Lage des Myoms und daraus resultierender schlechter Erreichbarkeit. Zur Überwindung dieser Probleme wurden verschiedenste Mittel eingesetzt, z.B. die Gabe von Butylscopolamin zur Darmrelaxierung sowie das Füllen der Harnblase mittel intravenöser Infusion von NaCl- oder Ringer-Lösung oder die Blockung des eingelegten Blasenkatheters. Auch die Rektumfüllung zur

Ventralisierung des Myoms fand Anwendung. Insgesamt bergen diese Positionskorrekturen das größte Verzögerungspotential während der Therapie. Das liegt zum einen an der hohen Variabilität der Uteruslage im Becken und der engen Lagebeziehung zu Darm und Sakrum. Aber auch die eingeschränkte mechanische Mobilität des Transducers in vertikaler und horizontaler Ebene in der MR-Liege sowie die physikalisch bedingten Grenzen der Eindringtiefe des Ultraschallfokus limitieren den Lagerungsspielraum.

Eine ähnlich genaue Betrachtung der Therapiedauer wurde in vorangegangenen Studien zur klinischen Anwendung von HIFU nicht dokumentiert. Andere Autoren beschreiben meist nur die Dauer für die Gesamtheit der Sonifikationen oder auch die Gesamtdauer der Therapie als MR-Liegezeit. Hindley et al. benötigten im Mittel 202 min Zeit im MR bei einem Maximum von 370 min, um ein Volumen von ca. 40 ml zu therapieren und damit eine Nekrose von ca. 85 ml zu induzieren. Auch diese Arbeitsgruppe beschreibt die starke Variabilität der Planung aufgrund des hohen Zeitaufwandes der korrekten Positionierung des Patienten (Hindley et al., 2004).

Zhang et al. postulierten in ihrer 2009 veröffentlichten Studie eine kurze Therapiedauer von nur insgesamt 150 min bei einer Nekrose von 83 ml. Dabei bedienten sie sich einer Lagerungshilfe, die einen positiven Effekt auf die Lagerungsdauer zu haben scheint. Zusätzlich zum abdominal positionierten Gelpad wurde ein mit Wasser gefüllter Ballon zwischen Bauchwand und MR-Liege positioniert. Durch den damit verursachten Druck auf die Bauchwand wurde im Nahfeld positioniertes Darmgewebe verdrängt. Über die Verträglichkeit dieser Maßnahme für die Patientinnen geben die Autoren jedoch keine Auskunft. Zusätzlich zu dieser unkomplizierten Maßnahme erfuhren die Patientinnen zudem eine ausführliche dreitägige Vorbereitung inklusive Flüssignahrung, 12 h Fasten vor der Therapie und einem Spüleinlauf am Therapietag (Zhang et al., 2009).

Auch Funaki et al. therapierten ihre 91 Patientinnen anscheinend kürzer als in dieser Studie, wobei offen bleibt, ob Lagerung und Planung in der Therapiedauer von 170 min einbezogen sind. Zudem wird angemerkt, dass Patientinnen mit großen oder multiplen Myomen bei einer sehr kleinen Therapiezellgröße (verwendetes System: *ExAblate 2000*) einer zweizeitigen Therapie zugeführt wurden.

Insgesamt bleibt die Therapiedauer gerade bei sicherheitsorientierter und sorgfältiger Lagerung ein limitierender Faktor der HIFU-Therapie. Hilfsmittel zur Kompression des Abdomens, wie von Zhang et al. präsentiert, können helfen, gerade die Lagerung zu verkürzen.

4.2.2 Nutzen der volumetrischen Sonifikation

In der bisherigen klinischen Anwendung wurde die Behandlung mittels HIFU durch die sukzessive Sonifikation eines sehr kleinen Fokus durchgeführt. Dadurch entstanden viele Abkühlungspausen und ein großer Teil der induzierten Wärmeenergie ging durch Diffusion aus dem kleinen Zielbereich des Fokus verloren, ohne für die Ablation von Nutzen zu sein.

Um die Energieeffizienz zu steigern und die Therapiedauer zu verkürzen, wurden größere Volumina mittels multiplen simultanen Ultraschallfoki therapiert. Das Problem der simultanen Fokussierung ist jedoch der starke Verlust von Energie außerhalb des beabsichtigten Behandlungsgebietes (Fan, Hynynen, 1996).

Die in dieser Studie verwendete volumetrische Sonifikation durch eine kreisförmige Bewegung des Ultraschallfokus auf vorgegebenen konzentrischen Bahnen von innen nach außen bietet die Möglichkeit, ungewollte Energiedisposition zu vermeiden und eine maximale Energieeffizienz zu gewährleisten (vgl. dazu Abb. 6). Die Bewegung von innen nach außen nutzt die radiäre Wärmediffusion im Gewebe, um diese Wärme für die Erhitzung der nächst äußeren Bahn zu nutzen.

Eine tierexperimentelle Studie, die als bisher einzige mit der volumetrischen Sonifikation gearbeitet hat, erbrachte ermutigende Ergebnisse. Die posttherapeutisch durch kontrastmittelverstärkte T₁-gewichtete MR-Bilder dargestellten induzierten Nekrosen korrelierten hervorragend mit der vom Überwachungsprogramm berechneten 240-Äquivalenzminuten-Isodose, ebenso die pathologische und histologische Nachuntersuchung des verwendeten Schweinemuskels. Es zeigte sich eine gleichmäßige und irreversible Koagulationsnekrose, umgebende Zellen wiesen ödematöse Reaktionen ohne klare Anzeichen eines Zellschadens auf. Die Längsachse der thermischen Läsion war jedoch nicht immer linear, sondern zeigte mitunter Abwinkelungen. Solche Verzerrungen der Zellachse entstanden im Allgemeinen, wenn eine Muskelfaszie die Läsion durchzog.

Die Berechnung der pro ml benötigten Energie ergab 0,04 ml/kJ für 4 mm, 0,34 ml/kJ für 12 mm und 0,56 ml/kJ für 16 mm durchmessende Zellen. Damit wird die erhöhte Energieeffizienz für größere Therapievolumina belegt. Dies liegt unter anderem auch an der steigenden Längsausdehnung der Therapiezellen, die dem 2-2,5fachen des Durchmessers entspricht (Kohler et al., 2009).

Ein positiver Effekt auf die Behandlungszeit durch die Verwendung von volumetrischen Zellen und damit auf die Behandlungszeit wird anhand des folgenden Patientenbeispiels deutlich:

Patientin Nr. 11 wurde mit 18 jeweils 16 mm durchmessenden, sowie mit 13 je 8 mm durchmessenden Therapiezellen behandelt. Damit konnte ein Gesamtvolumen von 110 ml in 173 min (exklusive Lagerung und Planung) therapiert werden. Patientin Nr. 5 wurde ebenso lange (177 min) unter Einsatz von 44 je 8 mm Therapiezellen behandelt. Aus der Summe dieser Therapiezellen konnte dagegen nur ein Volumen von 35 ml abladiert werden. Dies sind nur 32% des behandelten Volumens von Patientin Nr. 11. Eine Verdopplung des Zelldurchmessers von 8 auf 16 mm bewirkt eine Zunahme des Zellvolumens um den Faktor 8 (0,74 vs. 5,9 ml pro Therapiezelle). Die Sonifikationsdauer verlängert sich dabei von 27 s (8 mm) auf 64 s (16 mm), also auf das 2,3-fache. Die Abkühlungsphase verlängert sich (in Abhängigkeit von induzierter Erwärmung im Nahfeld) nur auf das 1,5-2-fache. Dementsprechend kann der Zeitraum von erster bis letzter Sonifikation bei Verdopplung der Therapiezellgröße mehr als halbiert werden.

Allerdings ist die Verwendung der großen Therapiezellen in der klinischen Praxis durch die vorgegebenen Sicherheitsgrenzen limitiert. Es gilt ein Sicherheitsabstand von der doppelten Länge des Therapiezelldurchmessers sowohl nach anterior als auch nach posterior ausgehend vom Therapiezellzentrum. So bedürfen 16 mm Zellen eines Sicherheitsabstandes von 32 mm vor bzw. hinter dem Therapiezellzentrum zur Myomgrenze. Damit können nur sehr große Myome im Tumorzentrum mit großen Therapiezellen behandelt werden, in Randbereichen müssen kleinere Zellen genutzt werden.

Die volumetrische Sonifikation zeigt in der Anwendung klare Vorteile hinsichtlich der benötigten Therapiedauer und des in dieser Zeit behandelbaren Myomvolumens. Dabei ist der Einsatz im Sinne der Patientensicherheit auf größere Myome begrenzt, solange noch keine abschließenden Ergebnisse hinsichtlich der Genauigkeit der induzierten Nekrose vorliegen und die Sicherheitsabstände noch nicht reduziert werden können.

4.2.3 Behandlungseffektivität

Zur Beurteilung der Behandlungseffektivität wurde der Anteil des nicht perfundierten Gewebes an den behandelten Myomen bestimmt. Direkt nach der Therapie betrug der mittlere Perfusionsschaden $22,6 \pm 15\%$ (2-54) des behandelten Myoms.

Grundsätzlich wurde versucht, so viel Gewebe wie möglich zu abladiere. Die Limitation des tatsächlichen Therapievolumens hat unterschiedliche Ursachen: Zum einen stellen die Sicherheitsbegrenzungen einen wichtigen limitierenden Faktor dar. Die Grenzen der Therapiezellen sollten laut FDA-Richtlinien nicht näher als 1,5 cm an Serosa oder Endometrium heranreichen (Harris, 2009). Dies scheint bei großen Myomen keine entscheidende Rolle zu spielen, kleine Myome können unter Einhaltung der angeratenen

Sicherheitsabstände jedoch nur sehr begrenzt zentral therapiert werden. Zudem sollte ein 4 cm messender Abstand zu angrenzenden ossären und nervalen Strukturen sowie zur Hautoberfläche und zu Darmgewebe eingehalten werden, um eine Schädigung auszuschließen. Dabei muss besonders auf das Os sacrum und die austretenden Nerven geachtet werden.

Um die Effektivität zu erhöhen, wurden in vorangegangenen Studien immer wieder die Sicherheitsabstände gerade zur Serosa und zum Endometrium verringert. Die radikalste Therapie mit den kleinsten Sicherheitszonen wurde dabei wohl von Zhang et al. durchgeführt. Sie erhitzen das Gewebe bis zu 2,5 mm an die Myomkapsel heran und damit mitunter auch zur uterinen Serosa. Dies entspricht nur noch einem Sechstel des von der FDA empfohlenen Sicherheitsabstandes. Damit wurden Ablationsraten von 76,9% erreicht, fast viermal so viel wie in der vorliegenden Studie. In der Studie wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen festgestellt bis auf das Auftreten von ein- und zweitgradigen Hautverbrennungen. Zur Behandlung wurde ein Gerät eingesetzt, das über einen Fokusbereich von nur 4 mm verfügt (Zhang et al., 2009). Dieser kleine Zieldurchmesser scheint eine kontrollierte Erhitzung des Gewebes so nah an begrenzenden Strukturen ermöglicht zu haben. Unklar bleibt jedoch, wie sich solche minimierte Sicherheitsgrenzen langfristig auf das Nebenwirkungsprofil auswirken.

Auch andere Studien konnten durch eine Aufweichung der Sicherheitsbestimmungen größere Ablationsvolumina erzielen. Waren es bei der Evaluation eines modifizierten Therapieprotokolls durch Fennessy et al. im Jahr 2007 noch 25,8%, erreichten Morita et al. einen nicht perfundierten Anteil 60% und Le Blang et al. 55% der behandelten Myome (Fennessy et al., 2007, LeBlang et al., 2010, Morita et al., 2008). Unter Anwendung der restriktiven Sicherheitsparameter durch Hindley et al. wurden 25-29% des Myoms nekrotisiert (Hindley et al., 2004).

In der vorliegenden Studie wurde hohe Priorität auf die Sicherheit der Patientinnen gelegt und darum wurden die von der FDA empfohlenen Sicherheitsabstände gewahrt. Damit konnte natürlich nicht immer das komplett zugängliche Gewebe behandelt werden, vitales Myomgewebe an den Organgrenzen blieb somit unvermeidlich. Bei einer durch den Hersteller (Philips HealthCare) angegebenen Genauigkeit von ± 3 mm in horizontaler und ± 5 mm in vertikaler Sonifikationsrichtung erscheinen Sicherheitsabstände von bis zu 2,5 mm zu angrenzenden Strukturen jedoch unverantwortlich.

Neben restriktiven Sicherheitsgrenzen ist die maximal mögliche Therapiedauer ein weiterer Begrenzungsfaktor eines möglichst großen Therapievolumens. Dabei ist sowohl auf die Gefahr einer tiefen Beinvenenthrombose in Folge der langen, strengen Immobilisation hinzuweisen als auch auf lagerungsbedingte Beschwerden der

Patientinnen. Innerhalb der vorliegenden Studie wurden unter Einsatz der leichten Analgesie und Sedierung diese Probleme jedoch nicht beobachtet. Alle Patientinnen vertrugen die Therapie, gegebenenfalls unter Einsatz zusätzlicher Analgetika, gut. Trotzdem führt jede Zeitersparnis auch zu einer Reduktion des Risikoprofils.

Grund für einen vorzeitigen Abbruch waren ablationsbedingte Schmerzen. Eine Möglichkeit, ablationsassoziierte Schmerzen zu reduzieren, ist die Drosselung der eingebrachten Energie. Hierüber reduziert man jedoch auch die Wahrscheinlichkeit, eine ausreichend große Gewebetemperatur zu erreichen und die Therapie verliert an Wirkung. Der einmalige Versuch dieser Methodik in der Studie brachte keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Für die suffiziente Therapie der Myome ist das Erreichen einer therapeutisch wirkungsvollen Temperatur innerhalb des Gewebes essentiell.

Sowohl bei schmerz- als auch zeitbedingtem Therapieabbruch kann ein zweiter Therapieversuch erfolgen. Aufgrund der guten Verträglichkeit kann HIFU beliebig oft angewendet werden, wenn damit ein größerer Therapieerfolg erwartet werden kann. So kann bei Vorliegen mehrerer Myome eine gestaffelte Behandlung einzelner Myome an mehreren Behandlungstagen erfolgen.

Eine Begrenzung anderer Art bergen die physikalischen Grundlagen der neuen Technologie. Das in dieser Studie angewandte System von Philips HealthCare bietet in der ersten Version eine maximale Eindringtiefe von höchstens 10 cm bis zur posterioren Therapiezellgrenze innerhalb des Gewebes, wenn sämtliche Therapiezellgrößen zur Auswahl stehen sollen. Oftmals war diese technisch bedingte Limitation ein Hinderungsgrund für die Anwendung großer Therapiezellen oder die komplette Sonifikation des zu therapierenden Myoms. Gerade bei der Anwendung an Patientinnen mit einer breiten subkutanen Fettschicht ist diese Begrenzung problematisch. Lagerungstechniken können helfen, diesen Einfluss zu minimieren. Andere in klinischer Anwendung befindliche Systeme verfügen über größere Eindringtiefen. So erreicht *ExAblate 2000* Strukturen in 12 cm Tiefe (Stewart et al., 2006), *JM2.5C* soll sogar 15 cm tief vordringen können (Zhang et al., 2009). Die mögliche Erreichbarkeit des Myoms erweist sich damit als wichtiges Selektionskriterium im Rahmen der Diagnostik.

Eine andere Problematik ergibt sich durch im Nahfeld liegende hindernde Strukturen, Vernarbungen der Bauchwand oder Darmgewebe. Techniken zur Darmverdrängung, wie von Zhang et al. beschrieben, und gezielte Lagerung ermöglichen die Reduktion der Störfaktoren. Damit gelingt die Sonifikation an Schallhindernissen oder sensitiven Strukturen vorbei. Ist dies nicht möglich, kann das Ultraschallfeld auch in der Horizontale anguliert, also im Ganzen gekippt werden. Die Kippung des Schallkegels hat wiederum eine Reduzierung der Eindringtiefe zur Folge. Aufgrund des erhöhten Kavitationsrisikos,

des behinderten Kontaktes von Abdominalhaut und Gelpad in diesen Bereichen und einer möglichen Schallablenkung und dem damit verbundenem erhöhten Risiko nicht intendierter Läsionen sollte die Sonifikation durch Narben hindurch in dieser Studie komplett verhindert werden. Auch hier entscheidet die prätherapeutische Patientenselektion über den Erfolg der Behandlung.

Eine 2009 von Okada et al. publizierte Vermutung konnte auch in dieser Studie bestätigt werden. Bei der Behandlung von 287 japanischen Frauen wurde der Einfluss der Lernkurve des Therapeuten untersucht. Dabei wurde ein signifikanter Anstieg des erfolgreich therapierten Myomgewebes von 39% auf 54% mit steigender Erfahrung gezeigt (Okada et al., 2009). Genau wie in der Studie von Okada et al. wurde das in dieser Studie untersuchte Patientenkollektiv in 2 Gruppen aufgeteilt, geordnet nach der chronologischen Reihenfolge der Behandlungen. Alle Therapien wurden von demselben Therapeuten durchgeführt. Dabei zeigte sich auch hier ein signifikanter Anstieg ($p=0,007$) des nicht perfundierten Volumens von 14% auf 29,5%. Hierbei spielen verschiedene Faktoren eine Rolle, die die steigende Erfahrung des Untersuchers mit sich bringt.

Die Auswahl und Anordnung der Therapiezellen und die Wahl einer suffizienten Ultraschalleistung sind von entscheidender Bedeutung. Der Behandlungserfolg wird jedoch immer erst nach erfolgter Therapie deutlich. Daran lässt sich dann evaluieren, ob die richtigen Parameter gewählt wurden und was verbessert werden könnte. Primäre Erfolgsfaktoren, wie der gemessene Temperaturanstieg im Bereich der Therapiezelle, waren in der Studie zufriedenstellend. Ausgehend von einer gezielten Patientenselektion unter Ausschluss therapielimitierender Faktoren, wie Übergewicht oder exzessive Bauchwandvernarbungen, spielen Sicherheitsaspekte und eine suffiziente Sonifikation des geplanten Therapievolumens eine entscheidende Rolle für den Therapieerfolg. Unter Einhaltung großzügiger Sicherheitsvorschriften und einem daraus resultierenden optimierten Nebenwirkungsprofil sowie einer gezielten Patientenselektion wurde eine zufriedenstellende Behandlungseffektivität erzielt. Andere Studien konnten zeigen, dass eine aggressivere Vorgehensweise dazu führt, dass noch höhere Raten an Ablationsarealen erzielt werden können.

4.2.4 Überwachungssicherheit

Histologische Untersuchungen im Tierversuch und bei Patientinnen, die sich vor einer Hysterektomie einer HIFU-Therapie unterzogen, konnten zeigen, dass die scharfe Fokussierung des Ultraschallfeldes in einer Trennschärfe zwischen der Koagulationsnekrose und gesundem Gewebe von lediglich wenigen Zellreihen resultiert (L. Chen et al.,

1993, Tempany et al., 2003). Die Größe und Form der tatsächlich induzierten Nekrose hängen jedoch von verschiedenen biologischen und physikalischen Faktoren ab wie z.B. der Gewebedichte, der Gewebepfusion, der Ultraschallparameter oder der Beschaffenheit des Nahfeldes (Damianou, Hynynen, 1994). Eine sichere und zuverlässige Überwachung des therapierten Gewebes sind darum zwingend erforderlich.

Ein entscheidender Fortschritt in der klinischen Anwendung therapeutischen Ultraschalls konnte durch die Kombination von HIFU mit der Echtzeit-MR-Thermometrie gemacht werden. Diese Studie evaluierte die Korrelation von angezeigter thermischer Schädigung und tatsächlich induzierter Nekrose im Gebrauch des neuartigen HIFU-Systems. Dabei erfolgt die Thermometrie in 6 Ebenen. Andere HIFU-Systeme arbeiten mit einer örtlich und zeitlich ungenaueren Überwachung. Während *ExAblate 2000* lediglich eine einzige Ebene, entweder in koronarer oder sagittaler Ausrichtung im Bereich des Therapiezellfokus visualisiert (McDannold et al., 2006), kann bei der Verwendung des *JM2.5C* zwischen einer sagittalen Ebene entlang des Fokus mit einer Aquisitionszeit von 1 s oder drei parallelen Ebenen mit einer Aquisitionszeit von 3 s gewählt werden (Zhang et al., 2009). Keine der alternativen Systeme verfügt über eine separate Überwachung von Nah- und Fernfeld in koronarer Ausrichtung.

Gerade die Überwachung in sensiblen anatomischen Regionen erleichtert jedoch die Vermeidung der häufigsten Komplikationen dieser Anwendung. Während bei der Kontrolle des Nahfeldes besonderes Augenmerk auf die Strukturen der Abdominalwand gerichtet werden kann, erfolgt das Temperaturmapping des Fernfeldes vor allem im Bereich der Foramina sacralia anteriora beziehungsweise der Loge des Plexus lumbosacralis. Dadurch kann auf Erwärmung in diesen Regionen schnell reagiert werden.

Grundlage der Überwachung ist die genaue und robuste Darstellung der induzierten Temperaturentwicklung im Gewebe. Die Thermometrie mittels Protonenresonanzfrequenzmessung hat sich dabei als sicheres, schnelles sowie genaues Messinstrument erwiesen (Ishihara et al., 1995). Alle Geräte in klinischer Anwendung arbeiten mit dieser Messmethode.

Die Auswertung von theoretisch induzierter und tatsächlich beobachteter Nekrose zeigte eine sehr gute Korrelation. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Parametern gefunden. Dabei wurde das Ausmaß der Gewebeerstörung jedoch unterschätzt. Im Vergleich zur gemessenen thermischen Dosis (als Prädiktor der induzierten Nekrose) stellte sich die Gewebeerstörung im Mittel als fast doppelt so groß heraus. Dabei beschränkte sich die Nekrose immer auf das Myomgewebe und wurde nie in Strukturen außerhalb des Tumors beobachtet.

Für die Differenz zwischen den Überwachungsparametern und dem Behandlungsergebnis gibt es verschiedene Gründe. Auch McDonnald et al. beobachteten diese Unterschätzung zwischen thermischer Dosis und Gewebsnekrose in ähnlich hohem Ausmaß (Faktor 1,9), gerade in größeren Behandlungsvolumina (McDannold et al., 2006). Grund dafür könnte z.B. die Okklusion tumorversorgender Gefäße sein. Die Induktion von Perfusionsausfällen außerhalb des Behandlungsfeldes spricht dafür. Im Gegensatz zur Untersuchung der Korrelation in vitro und im Tierversuch erfolgte die Sonifikation in tiefer gelegenen Gewebe und das Ultraschallfeld musste dabei verschiedenste Strukturen und Oberflächen durchdringen. Dies kann zu einer Streuung des Ultraschallfokus führen, die Läsionen in größeren Bereichen verursachen kann als angenommen.

Ebenso denkbar ist die Summation thermischer Energie aufgrund zu kurzer Abkühlungsphasen zwischen den einzelnen Sonifikationen. Die Dauer der Abkühlung wurde jedoch sehr großzügig gewählt und in der Regel durch den Therapeuten eingehalten. Aufgrund der Messmethodik wird in der MR-Thermometrie jedoch nur eine relative Temperaturänderung angezeigt, absolute Temperaturen werden nicht ermittelt. Darum kann nicht mit Sicherheit davon ausgegangen werden, dass die Gewebeerhitzung in jedem Fall von der angenommenen Normaltemperatur ausgeht.

Zudem könnte es sein, dass die im gesunden Gewebe im Tierversuch ermittelte Temperatursensitivität von der Schwelle der thermischen Dosis abweicht, die notwendig ist, um Myomgewebe zu nekrotisieren. Pathologisch veränderte und stark proliferative Zellen könnten eine geringere Wärmetoleranz aufweisen. Die eingebrachte Energie wäre damit für eine begrenzte Schädigung zu groß (McDannold et al., 2006).

Eine andere mögliche Ursache beruht auf der Annahme, dass geschädigte Zellen im Myom via interzellulärer Signaltransduktion ungeschädigte Zellen in der Umgebung zur Apoptose bringen. Dieser „Bystander-Effekt“ wurde von Niu et al. für Myomzellen beschrieben und könnte die Ausbreitung des Zelluntergangs jenseits thermisch geschädigter Zellen erklären (Niu et al., 1998). Ebenso denkbar ist die Annahme der expandierten Gewebeschädigung durch eine intrakapsuläre Druckerhöhung. Die durch die Sonifikation induzierte Koagulationsnekrose führt innerhalb des Myoms zu einem Ödem. Dadurch erhöht sich der interzelluläre Druck, der dem orthostatischen Druck versorgender Gefäße entgegenwirkt. Die Versorgung wird vermindert, das Nährstoffangebot kann nicht mehr überall in ausreichendem Maße gedeckt werden. Es kommt zum nachfolgenden Gewebsuntergang (Hindley et al., 2004).

Weitere systematische Fehler der Datenauswertung können die Differenz zwischen thermischer Dosis und nicht perfundierten Arealen begründen. Die thermische Dosis wurde in vorliegender Studie unter Voraussetzung einer elliptischen Grundform mithilfe

von Durchmesser und Länge als ellipsoides Volumen berechnet. Diese Annahme war in den meisten Fällen begründet (siehe z.B. Abb. 10). Gerade größere Therapiezellen führten aber mitunter zu einer zylinderförmigen Ausdehnung (siehe Abb. 7), was zu einer Unterschätzung der tatsächlich erreichten Ausbreitung der thermischen Energie führte. Eine genauere Volumenbestimmung war unter Verwendung der MR-Überwachungsbilder jedoch nicht möglich.

Wie in Abb. 15 in Kapitel 3.2.1 bei der Auswertung der einzelnen Sonifikationen dargestellt, konnte aus 100 der 432 Therapiezellen kein Volumen berechnet werden. 58 dieser Zellen zeigten dabei keinerlei thermische Ausbreitung, eine insuffiziente Sonifikation scheint in diesen Fällen der wahrscheinlichste Grund. Bei 33 der Zellen wurde jedoch in koronarer Ebene eine Ausdehnung einer potentiell hinreichenden thermischen Energie beobachtet, aber nicht in sagittaler Schnitfführung. Diese inkonsistenten Messergebnisse könnten sich in einer Dislokation des Fokus nach lateral, außerhalb der durch das System angenommen Schichtführung begründen. Erfolgt die Wärmeausdehnung abseits des Fokus außerhalb der 7 mm dicken sagittalen Überwachungsschicht, wird die induzierte Wärmeenergie gar nicht oder nur in geringerer Expansion gemessen und visualisiert. Ähnliche Dislokationseffekte wurden auch in koronarer Ebene beobachtet, konnten aber durch die Akquirierung von 3 parallelen Schichten ausgeglichen werden. Die Berechnung einer zusätzlichen sagittalen Schicht würde die Akquisitionszeit jedoch von 3 auf 4 s verlängern. Dieser Verlust an zeitlicher Auflösung sollte jedoch während der Therapie verhindert werden. Um diesen Messfehler bei einem Vergleich unterschiedlicher Therapiezellen zu vermeiden, wird im Folgenden nur noch der Therapiezelldurchmesser, nicht das Volumen, herangezogen.

Die Überwachung der Therapie in 6 Ebenen durch das neuartige HIFU-System begrenzt das Risiko ungewollter Erwärmung, gerade in gefährdeten Strukturen in Nah- und Fernfeld, auf ein Minimum und birgt damit eine größere Überwachungs-sicherheit als andere in klinischer Anwendung befindliche Systeme. Bei einer sehr guten Korrelation theoretischer und tatsächlicher Induktoren der Gewebszerstörung wird das nicht perfundierte Volumen anhand der Ausdehnung der als letal angenommenen thermischen Dosis unterschätzt. Dabei spielen sowohl spezifische gewebsabhängige als auch systematische Faktoren eine Rolle. Der Einfluss physikalischer Bedingungen auf das Strahlenfeld bedarf dabei einer genaueren Betrachtung, um das Verhalten des Fokus noch besser vorhersagen zu können und so die Überwachung in der richtigen Ebene zu garantieren.

4.2.5 Therapieverträglichkeit und Nebenwirkungsprofil

Das Nebenwirkungsprofil und die Verträglichkeit der Therapie für die Patientinnen haben sich in der Studie als ausgezeichnet erwiesen. Durch die MR-Thermometrie wurde das Therapierisiko auf ein Minimum begrenzt. Sowohl während als auch nach der Behandlung konnten keine schwerwiegenden unerwünschten Effekte nachgewiesen werden.

11 der 18 Patientinnen (61%) gaben gar keine oder nur leichte Schmerzen an. Keine der Patientinnen klagte über anhaltend mäßige bis starke Schmerzen nach der Behandlung. In 2 Fällen kam es während der Therapie zu Schmerzausstrahlung in ein Bein im Sinne einer Nervenreizung. Bei keiner der Frauen konnte jedoch ein motorisches oder sensibles Defizit nachgewiesen werden.

Auch im posttherapeutischen Verlauf traten nur bei einer einzigen Patientin 2 Wochen nach der Behandlung starke Schmerzen auf, die jedoch nur wenige Tage anhielten und mittels MR-Bildgebung nicht erklärt werden konnten. Alle Patientinnen konnten noch am Tag der Therapie die Klinik verlassen und bereits am Folgetag wieder den alltäglichen Aktivitäten nachgehen. Insgesamt stellt sich der Einsatz von HIFU als sicher und nebenwirkungsarm dar. Besonders in der Therapie symptomatischer Uterusmyome zeigen sich nur sehr wenige ernste unerwünschte Wirkungen.

Die erste größere Studie zur Verträglichkeit von HIFU an 55 Patienten im Jahr 2003 zeigte ganz ähnliche Ergebnisse. Von einem mittleren Schmerzlevel von 0,3 Punkten vor der Therapie wurde eine moderate Steigerung auf 1,1 Punkte während der Therapie beobachtet, welche sich nach der Therapie wieder auf Ausgangswerte absenkte. Daneben kam es bei 10% der Patientinnen zum Gebrauch nicht-steroidaler Schmerzmittel, dies wurde im vorliegenden Patientenkollektiv nicht registriert. In zwei Fällen kam es zur allgemein am häufigsten beobachteten Nebenwirkung, kleiner erstgradiger Verbrennung der Abdominalhaut (Stewart et al., 2003).

Nach ersten Studien über die Evaluation der Durchführbarkeit und Sicherheit wurde die Therapie insbesondere auch unter dem Aspekt des subjektiven und objektiven Therapieerfolges betrachtet. Die Forcierung auf eine effektivere Behandlung beeinträchtigte das Nebenwirkungsprofil jedoch nicht. Nur 16% von 109 behandelten Frauen einer Studie aus dem Jahr 2004 gaben starke Schmerzen während der Therapie an, 51% gar keine oder nur leichte Schmerzen. Das mittlere Schmerzniveau betrug 1,4 während und 0,3 nach der Therapie. Eine Patientin berichtete von Bein- und Gesäßschmerzen nach der Therapie und eine Auswertung der MR-Überwachungsbilder zeigte, dass der Nervus ischiadicus durch das Fernfeld des Ultraschallfeldes zog. Mittels elektromyografischer Untersuchungen konnten keinerlei messbare Störungen festgestellt

werden und die Patientin zeigte im Nachuntersuchungszeitraum eine komplette Genesung (Hindley et al., 2004).

Auch eine weitere Reduktion der Sicherheitsgrenzen durch Fenessy et al. in einer vergleichenden Studie an Patientinnen mit einem restriktiveren und einem aggressiveren Therapieprotokoll konnte keinen Einfluss auf das gute Sicherheitsprofil zeigen. Von den 64 aggressiv therapierten Patientinnen wurden keine schwerwiegenden Komplikationen angegeben, unter den 96 konservativ Therapierten kam es in einem Fall zu Bein-schmerzen, die innerhalb von 2 Tagen vollständig zurück gingen (Fenessy et al., 2007). Mikami et al. beobachteten in einer Studie an 48 Patientinnen Hautverbrennungen ersten sowie zweiten Grades an je 3 Patientinnen (insgesamt 12,5%) als einzige therapie-bedingte Effekte (Mikami et al., 2008).

Die erhöhte Gefahr der Hautirritation durch abdominelle Narben kann durch die verbesserte Visualisierung des narbigen Gewebes mithilfe Eisenoxid-haltiger Partikel zur Markierung der Narbe auf MR-Bildern reduziert werden. In einer Pilotstudie an 25 Frauen mit so markierten abdominellen Narben und folglich erhöhter Überwachungssicherheit zeigte keine der Patientinnen Hautrötungen oder andere Auffälligkeiten im Narbenbereich. Dabei sei darauf hingewiesen, dass somit nur die Visualisierung der störenden Struktur im Nahfeld verbessert werden kann, Narbengewebe im Strahlenfeld erhöht weiterhin das Komplikationsrisiko (Zaher et al., 2010). Üblicherweise können abdominelle Narben auch in den herkömmlichen Sequenzen visualisiert werden, weshalb in der vorliegenden Studie auf eine zusätzliche Markierung verzichtet wurde.

Schwere Nebenwirkungen sind bisher sehr selten beobachtet wurden. Eine tiefe Beinvenenthrombose wurde nach einer HIFU-Therapie beobachtet. Diese konnte jedoch erfolgreich therapiert werden und führte zu keinerlei Langzeitkomplikationen (Gorny et al., 2011). Eine Therapiezeitbegrenzung auf 3 h bleibt deshalb weiterhin sinnvoll, möchte man das Thromboserisiko aufgrund langanhaltender Immobilität so gering wie möglich halten. Die einzige weitere schwerwiegende Nebenwirkung in der Therapie von Uterusmyomen wurde 2005 von Leon-Villapalos et al. berichtet und äußerte sich als Verbrennung der Bauchwand in kompletter vertikaler Ausdehnung bis auf die Abdominalfaszie inklusive lokalisierter Fettgewebsnekrose (Leon-Villapalos et al., 2005).

Ein Vergleich mit etablierten alternativen Therapieverfahren belegt die peri- und postinterventionelle Sicherheit von HIFU bei der Therapie von Uterusmyomen. Für einen Vergleich mit den Ergebnissen der angiographischen Embolisation bietet sich eine Studie von Spies et al. an: Dort wurden die Komplikationen von 400 mittels UAE behandelten Patientinnen ausgewertet. Fast alle Frauen (394) verließen das Krankenhaus erst am Folgetag. Die meisten Studienteilnehmerinnen berichteten von mäßigen bis starken

Schmerzen innerhalb der ersten 4-5 postinterventionellen Tage. Innerhalb der Studienpopulation zeigte sich eine Rate von 4,5% an behandlungsbedingten Rehospitalisationen sowie eine Gesamtkomplikationsrate von 10,5%. Unter diesen Komplikationen sind eine Reihe schwerwiegender Behandlungsfolgen wie arterielle Thrombose, Lungenembolie, Thrombophlebitis, tiefe Beinvenenthrombose, Harnstau, Endometriose oder Verletzung des Nervus femoralis. Eine Patientin musste sich aufgrund unstillbarer Blutungen in der Zeit nach der Therapie einer Hysterektomie unterziehen. Auch wenn keine der Patientinnen dauerhafte Folgeschäden davontrug, offenbart sich an diesem Beispiel das Komplikationspotential dieser minimalinvasiven Therapiemethode (Spies et al., 2002b).

Dabei zeigen randomisierte vergleichende Studien einen verkürzten Krankenhausaufenthalt sowie eine schnellere Erholung bei ähnlichen Komplikationsraten für Patientinnen, die mittels UAE behandelt wurden, gegenüber chirurgisch Therapierten (Myomektomie, Hysterektomie). So beträgt der Krankenhausaufenthalt bei der UAE im Mittel 1-2 Tage, im Rahmen eines chirurgischen Eingriffes 5-6 Tage. Die Dauer bis zur vollständigen Erholung zeigt studienabhängig starke Schwankungen, liegt aber im Rahmen der UAE bei mindestens 9,5 (bis 28 Tage). Operierte Patientinnen benötigen noch einmal erheblich länger bis sie der täglichen Arbeit nachgehen können (36-62 Tage). Peri- und postinterventionelle Komplikationsraten belaufen sich dabei auf 2-15% bzw. 2-20% für UAE und Chirurgie (Tropeano et al., 2008).

HIFU kann in der Therapie von Uterusmyomen sehr gute Ergebnisse in Bezug auf Therapiesicherheit und Nebenwirkungsprofil aufweisen. Sowohl in der vorliegenden als auch in vorangegangenen Studien zeigen sich ernsthafte Komplikationen überhaupt nicht bzw. äußert selten. Gerade im Vergleich zu anderen invasiveren Therapiemethoden, sowohl der minimalinvasiven Ablation der Arteriae uterinae wie auch laparoskopischer und laparotomischer Myomektomie oder Hysterektomie, zeigen sich hier die Vorteile von HIFU.

4.3 Entwicklung des Myomvolumens

Die in dieser Studie therapierten Myome konnten im Mittel um 45% verkleinert werden. Bei einer mittleren Tumorgöße aller über einen Zeitraum von 6 Monaten nachbeobachteten Myome von 107,5 ml entspricht dies einer absoluten Reduktion auf 64,8 ml. Abbildung 35 zeigt exemplarisch den Verlauf der postinterventionellen Größenreduktion sowie der allmählichen Resorption des nekrotischen Gewebes.

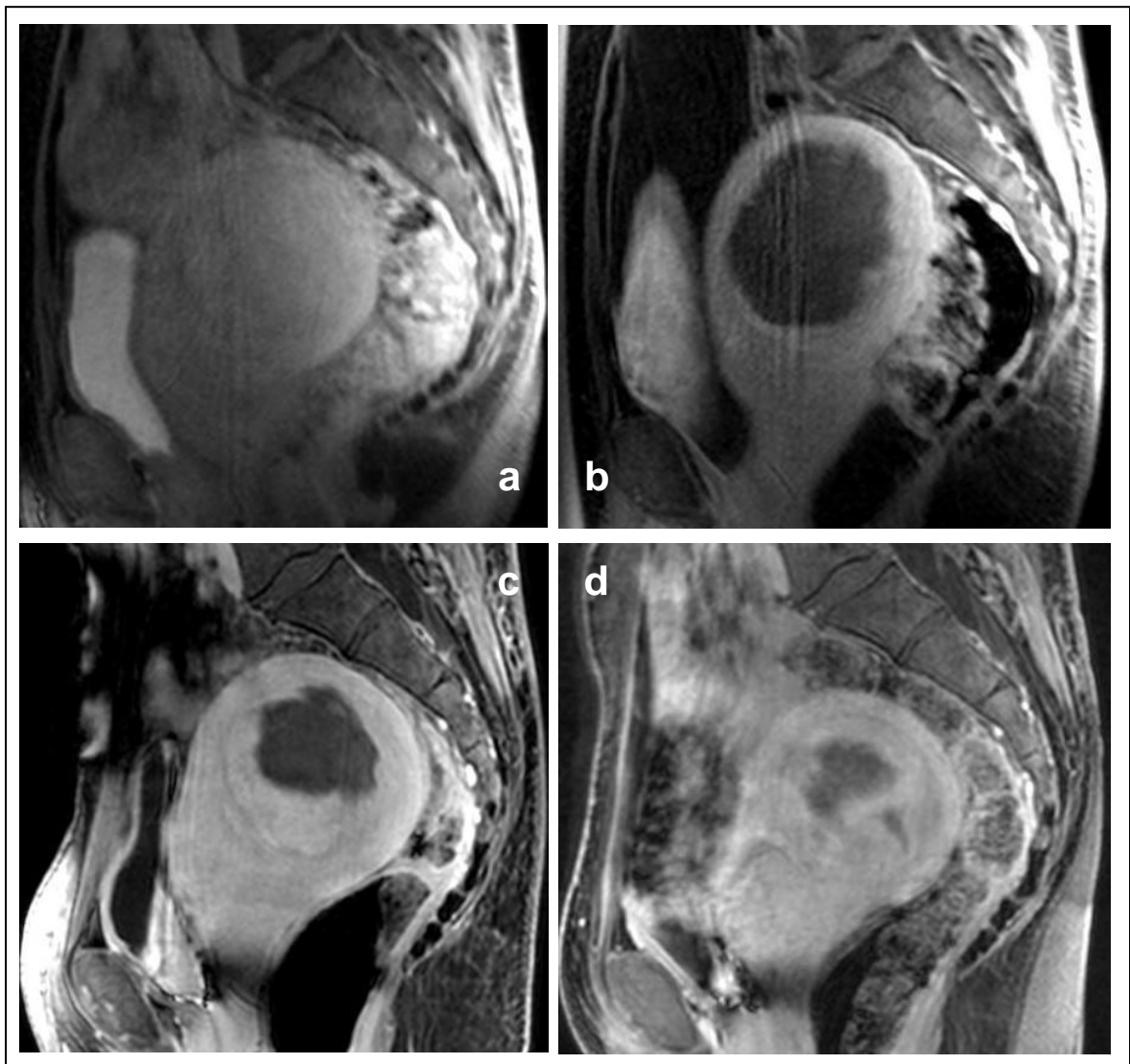


Abbildung 33: Exemplarischer Verlauf der Größenentwicklung eines Myoms. Das Beispiel zeigt Myom Nr. 10 vor der Therapie (a, 234ml), direkt nach der Therapie (b), einen Monat (c, 163ml) und sechs Monate postinterventionell (d, 131ml).

Erste Studien, die die Größenreduktion von Myomen mittels HIFU betrachteten, konnten nur vergleichsweise geringe Effekte auf das Volumen berichten. Hindley et al. erzielten in einem Patientenkollektiv aus 109 Frauen eine mittlere Größenminderung von 13,5% nach 6 Monaten bei einem primären Therapievolumen von 11%. Nach einem halben Jahr zeigte sich jedoch noch ein Restanteil nichtperfundierter Volumina von 18% (52,1 ml bei einem mittleren Myomvolumen von 283 ml). Dieser hohe Anteil nichtresorbierten nekrotischen Gewebes könnte für eine weitere Volumenreduktion im Verlauf sprechen (Hindley et al., 2004).

Funaki et al. konnten in einer vergleichenden Studie zum Einfluss der Signalintensität in T₂-gewichteten MR-Bildern auf den Behandlungserfolg an 40 Patientinnen Größenminderungen ähnlichen Ausmaßes von bis zu 45,8% erreichen. Solch suffiziente Verkleinerung zeigte sich jedoch nur bei den in T₂-Wichtung stark hypointensen Myomen, die hyperintens erscheinenden Myome zeigten dagegen sogar einen Größenzuwachs von 9%. Die Untersuchung zeigt den Einfluss bildmorphologischer und damit gewebsabhängiger Eigenschaften auf den Erfolg der HIFU-Behandlung am Beispiel der Signalintensität in der T₂-Wichtung und konnte somit ein neues Kriterium der erfolgsorientierten Patientenselektion definieren (Funaki et al., 2007a).

In einem Kollektiv aus unselektionierten Patientinnen hinsichtlich der Signalintensität der therapierten Myome in T₂-Wichtung konnten Morita et al. den Einfluss des Volumens des behandelten Gewebes auf die Größenreduktion nach 6 Monaten nachweisen. Unter 39 nachuntersuchten Patientinnen fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen, bei denen mehr bzw. weniger als 60% des Myomgewebes abladiert wurden. Erstere profitierten mit einer Größenreduktion von 39%, Patientinnen mit weniger therapierten Myomvolumina zeigten einen Rückgang von 27% des Volumens (Morita et al., 2008). Gleiches konnte auch eine weitere Studie an 80 Patientinnen belegen. Die mittlere Volumenreduktion betrug dabei 31% (LeBlang et al., 2010).

Mit der Erhöhung der Behandlungseffektivität ebenso wie der Lockerung der von der FDA vorgegebenen Sicherheitskriterien in einigen Studien und der damit verbundenen Steigerung des Behandlungsvolumens konnten im Laufe der Jahre immer größere Erfolge in der Größenreduktion der behandelten Myome erzielt werden.

Die in der vorliegenden Studie erreichte prozentuale Volumenminderung von 45% entspricht somit den Ergebnissen vorangegangener klinischer Studien und kann unter Einhaltung der gängigen Sicherheitsrichtlinien als erfolgreich angesehen werden.

Ebenso wie die mäßige Expansion des nekrotischen Volumens über das primäre Therapievolumen hinaus ging (Faktor 1,3; Korrelation 0,83), stellte sich in der Auswertung die übermäßige Volumenreduktion über die Größe des nicht perfundierten Volumens hinaus dar. Gegenüber einem mittleren Perfusionsdefizit von 22,6% stand nach 6 Monaten eine Volumenreduktion von 45%. Für diesen überproportionalen Effekt lassen sich ähnliche Gründe aufführen wie bei der Betrachtung des induzierten Perfusions-schadens. Hier mögen weniger akute Phänomene wie die Okklusion versorgender Gefäße eine Rolle spielen. Dafür ist wahrscheinlich eine eher langfristige Beeinflussung des primär unbeteiligten Gewebes durch die thermische Schädigung von Bedeutung. So scheint der beschriebene Bystander-Effekt auch im Verlauf am Untergang weiterer Zellen

beteiligt zu sein. Gerade die oftmals unscharfe Begrenzung der nicht perfundierten Areale direkt nach der Therapie und der Unterschied der Darstellung dieser Areale nach 1 Monat als scharf begrenzte Bezirke lässt vermuten, dass die Randbereiche der Nekrose mitunter noch expandieren können. Ebenso denkbar ist die Induktion von Apoptosen durch die längerfristige Einwirkung des intrakapsulären Ödems. Zellen, die zwar keiner letalen thermischen Dosis ausgesetzt wurden, aber einer ausreichend hohen Temperatur, um Defekte in der zellulären Struktur zu induzieren, sind durch mangelhafte Versorgung in ihren Reparaturmechanismen beschränkt.

Studien, die sich mit anderen neuartigen und wenig etablierten minimalinvasiven Methoden zur Behandlung symptomatischer Uterusmyome beschäftigen, erbringen unterschiedliche Ergebnisse für die Volumenreduktionen. Perkutane MR-gestützte Laserablation an 66 Patienten konnte das Myomvolumen signifikant um 31% (nach 3 Monaten) bzw. 41% (nach 12 Monaten) reduzieren (Hindley et al., 2002). Perkutane MR-gestützte Cryoablation an nur 6 Patientinnen erbrachte sogar eine Volumenreduktion von bis zu 79% nach 9-12 Monaten. Alle der behandelten Patientinnen bekamen jedoch Fieber nach der Therapie, eine Patientin benötigte postinterventionell eine Abszessdrainage, eine andere erlitt eine Schädigung von Lebergewebe. Somit wurden die primär vielversprechenden Ergebnisse der Volumenreduktion durch die hohe Komplikationsrate getrübt (Sakuhara et al., 2006). Radiofrequenzablation von intramuralen Myomen konnte in einer Studie an 18 Patientinnen ebenfalls hinsichtlich der Volumenreduktion überzeugen. Ein halbes Jahr nach der Prozedur zeigte sich ein Rückgang von 77% bei der sonographischen Nachuntersuchung von 10 der 18 eingeschlossenen Patientinnen (Bergamini et al., 2005). Auch wenn im untersuchten Kollektiv dieser Pilotstudie keine Komplikationen auftraten, wurde dieser Eingriff in Vollnarkose als laparoskopischer Eingriff durchgeführt und birgt damit ein schlechteres Nebenwirkungsprofil als die ambulant durchgeführte HIFU-Behandlung.

Eine prospektive Studie an 538 Patientinnen zur Evaluation der UAE zeigte eine Volumenreduktion von 42% nach 3 Monaten (Pron et al., 2003). Eine retrospektive Zusammenschau klinischer Studien zur Anwendung der UAE aus dem Jahre 2008 spricht von einer mittleren Größenminderung von bis zu 60% (Tropeano et al., 2008).

Die hormonelle Therapie mit GnRH-Agonisten kann kurzfristig zu einer Volumenreduktion zwischen 35 und 60% führen, hat jedoch keine überzeugenden Langzeitergebnisse erbringen können, da das Myomvolumen nach Absetzen der Medikation in kurzer Zeit wieder auf prätherapeutische Ausmaße ansteigt. Dabei ist die Behandlung mit Nebenwirkungen wie Osteoporose und typischen menopausalen Beschwerden behaftet

und letztlich nicht zur Langzeitanwendung geeignet. Auch andere Hormonmodulatoren wie das synthetische Steroid Danazol oder Gestrinon haben sich aufgrund ausgeprägter Nebenwirkungen nicht bewähren können. Darum sollte die hormonelle Beeinflussung präoperativen Situationen vorbehalten bleiben, um eine bessere Operabilität und Effektivität zu gewährleisten. (Chavez, Stewart, 2001).

Auch wenn andere Alternativen HIFU mit höheren Volumenreduktionsraten überlegen zu sein scheinen, bedarf es eines kritischen Blickes auf die Reliabilität der Pilotstudien anderer minimalinvasiver Verfahren wie der Cryoablation. Weitere prospektive Studien werden die Effektivität und die Sicherheit dieser Therapiemethoden erst noch abschließend belegen müssen.

4.4 Entwicklung der Symptomatik

Als zentraler Indikator einer effektiven Therapie spielt die Evaluation der symptomatischen Befundbesserung die entscheidende Rolle in der Beurteilung des Therapieerfolges. Zur Einschätzung der Symptomatik fand der von Spies et al. entwickelte Fragebogen UFS-QoL Anwendung (Spies et al., 2002a). Primär in der Therapie des Uterusmyoms mittels Ablation der Arteriae uterinae eingesetzt, wurde der Fragebogen bereits in vorangegangenen klinischen Studien zur Bewertung von HIFU genutzt (Fennessy et al., 2007, Funaki et al., 2009, Hindley et al., 2004, Stewart et al., 2006). Daneben erwies sich UFS-QoL in einer Studie zur Änderungsempfindlichkeit bei einer Therapie mit HIFU als nützliches Messinstrument zur Evaluation des Therapieerfolges (Harding et al., 2008).

Bisherige Studien, in denen der gleiche Fragebogen angewendet wurde, zeigten eine mittlere Reduktion des Symptom Severity Score von 20 (Funaki et al., 2009) bis 30 Punkten (Fennessy et al., 2007) nach 6 Monaten. Dabei zeigte sich eine stärkere Reduktion der Symptomatik in den Studien, deren Patientinnen einen höheren Ausgangswert hatten. So verringerte sich der SSS bei Fennessy et al. von 62 auf 32 Punkten, wogegen das Patientenkollektiv von Funaki et al. einen mittleren Ausgangswert von 35 hatte und dieser auf 15 Punkte reduziert werden konnte.

Auch die Patienten der vorliegenden Studie zeigten einen signifikanten Symptomwandel. Der SSS änderte sich hier ausgehend von 51,4 auf 36,8 um 14,6 Punkte ($p=0,004$). Bei 70% der Patientinnen wurde eine Reduktion des SSS von ≥ 10 Punkten erreicht, was als Therapieerfolg gewertet werden kann. Dieses Ergebnis stimmt damit gut mit den bisherigen Ergebnissen überein und verdeutlicht die Effektivität der symptomatischen Reduktion durch das neuartige HIFU-System.

Bei Betrachtung der einzelnen Symptome konnte für exzessive Blutungen eine signifikante Beschwerdereduktion gezeigt werden ($p=0,03$), in allen Bereichen ist ein tendenzieller Symptomwandel zu erkennen.

Studien mit einem längeren Nachuntersuchungszeitraum zeigen auch, dass die Symptomatik im Zeitraum von 6 bis 24 Monaten nach erfolgter Therapie keinen Wandel mehr vollzieht (Fennessy et al., 2007, Funaki et al., 2009, Stewart et al., 2006). Ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten erscheint somit sinnvoll, um den primären Therapieerfolg zu beurteilen. Die gleichen Studien belegen aber auch, dass die Symptomatik selbst in einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren wieder zunehmen kann. So erreichten nach 6 Monaten 71% der von Stewart et al. Therapierten eine Reduktion des SSS von ≥ 10 Punkten, nach 12 Monaten waren es nur noch 51%. Auch die Reinterventionsraten scheinen über einen längeren Zeitraum wieder zu steigen. Funaki et al. berichten von einer erneuten Behandlung bei bis zu 21,6% der Patienten. Solch hohe Werte zeigen sich jedoch nur bei wenig erfolgreicher HIFU-Therapie bzw. bei Myomen mit einer hohen Signalintensität in T_2 -Wichtung. Myome mit dieser bildmorphologischen Eigenschaft zeigen generell schlechtere Therapieergebnisse (Funaki et al., 2007b). Stewart et al. berichteten in einer Studie mit insgesamt 416 Patientinnen von einem starken Zusammenhang von Therapieerfolg und langfristiger Reinterventionsrate. So zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe von Patientinnen mit einem nichtperfundierten Anteil von weniger als 20% vom Myom gegenüber den Patientinnen mit einem Perfusionsdefizit von mehr als 20%. Minimaler Therapieerfolg führte zu einem weiteren Therapiebedarf bei bis zu 50% der Patientinnen (Stewart et al., 2007).

Fennessy et al. erhoben in ihrer Studie mit insgesamt 160 Patientinnen bessere Langzeitdaten. Insgesamt zeigten hier auch nach einem Jahr noch 78% der Patientinnen einen Rückgang des SSS von ≥ 10 Punkten. Auch hier machte sich die Abhängigkeit vom Behandlungserfolg deutlich. Bei einem Vergleich von einer Gruppe mit aggressiverem Therapieschema (geringere Sicherheitsabstände zu Serosa und Myometrium, Erhöhung des maximalen Therapievolumens) gegenüber einer Gruppe mit einer Therapie nach den restriktiveren Richtlinien der FDA zeigten sich signifikante Unterschiede in der langfristigen Symptomreduktion. Somit zeigt sich neben der schon angesprochenen Korrelation von therapiertem Volumen und posttherapeutischer Größenreduktion auch ein Zusammenhang des Therapievolumens mit dem Rückgang der Symptomatik (Fennessy et al., 2007).

Aufgrund der bisherigen Studienlage fehlt es noch immer an längerfristigen Nachbeobachtungen, welche den eventuellen Symptomprogress nach längerer

Beschwerdefreiheit untersuchen. Der Verbleib von vitalem Myomgewebe stellt natürlich ein Risiko für das erneute Wachstum dar. Überschreitet das Wachstum eine bestimmte Schwelle, ist es wahrscheinlich, dass vor allem die größenbedingten Symptome wie Schmerzen und Pollakisurie wieder verstärkt auftreten. Dabei darf aber nicht außer Acht gelassen werden, dass das mittlere Patientenalter bisheriger Studien bei 45 Jahren liegt. Myome verlieren ihre Wachstumstendenz mit der Menopause. So muss das Ziel eine Symptomreduktion in der prämenopausalen Phase sein, es gilt also einen Therapieeffekt von höchstens 10 Jahren zu erreichen. Solch ein Erfolg bedarf jedoch der Evaluation in weiteren Langzeitstudien.

Gegenüber den etablierten Therapieoptionen kann HIFU bei der Betrachtung der Symptomreduktion mittel UFS-QoL noch keine absolute Gleichwertigkeit zeigen. In einer Studie mit über 2000 Patientinnen, die sich einer UAE unterzogen, sank der SSS von 59 auf 20 Punkte nach 6 Monaten (ebenso nach 12 Monaten), was einem Punktwert einer gesunden Frau entspricht. 85% der Patientinnen erreichten eine SSS-Reduktion von ≥ 10 Punkten, 7% erreichten keine Verbesserung des SSS (Spies et al., 2005). Eine prospektive, randomisierte Studie an 121 Patientinnen zeigt die Gleichwertigkeit von UAE und Myomektomie in der Reduktion der myombedingten Symptomatik. Dabei scheint die Myomektomie bei stärkerer Invasivität aber ähnlichem Sicherheitsprofil bessere Ergebnisse für die Reproduktivität der Patientinnen (im 2-Jahres-Nachbeobachtungszeitraum) zu erbringen (Mara et al., 2008). Diese Differenz in der Symptomreduktion gegenüber HIFU darf allerdings nur im Zusammenhang mit dem schon angesprochenen, wesentlich schlechteren Nebenwirkungsprofil und den häufiger auftretenden Komplikationen betrachtet werden. Kann die Symptomatik mittels HIFU letztlich noch nicht komplett reduziert werden, so zeigt sich doch ein zufriedenstellender Beschwerderückgang bei einem hervorragenden Nebenwirkungsprofil.

Die Betrachtung der Lebensqualität bringt ähnliche Ergebnisse. Während die Patientinnen in dieser Studie einen Wert von 55,6 von maximal 100 möglichen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität vor der Therapie aufwiesen, konnte dieser Wert noch signifikant auf 71,4 Punkte gesteigert werden ($p=0,02$). Einen signifikanten Zuwachs konnten in dem in 6 Bereiche unterteilten Fragebogen die Kategorien Aktivitäten, Energie und Sexualität erzielen. Alle anderen Bereiche zeigten zumindest eine tendenzielle Punktwertanhebung.

Die bisher einzige vergleichbare Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach HIFU durch Stewart et al. zeigte in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie eine Steigerung des Scores um 21 Punkte bei einem Kollektiv von 108 Patientinnen. Dabei ist zu beachten, dass der Punktezuwachs von 47 Punkten

ausging und nach 6 Monaten auf 68 Punkte gestiegen war. So konnte eine gleichartig starke Steigerung erreicht werden, jedoch auf insgesamt niedrigerem Niveau (Stewart et al., 2006).

Insgesamt kann bei der Verwendung des neuen HIFU-Systems eine zufriedenstellende Symptomreduktion und ein guter Zuwachs an symptombezogener Lebensqualität erreicht werden. Unter Beachtung des Zusammenhangs von Volumen- und Symptomreduktion scheint ein stärkerer Symptomregress bei steigender Ablationsrate in der Zukunft wahrscheinlich.

4.5 Gebrauch der Feedback-Technologie

Die Feedback-Technologie im neuartigen HIFU-System verfolgt zweierlei Ziele: Auf der einen Seite steht die Rationalisierung und erhöhte Reliabilität der Sonifikation durch eine effektive Gewebserwärmung auch bei niedrigeren Leistungen. Zum anderen wird eine unkontrollierte, exzessive Temperaturerhöhung vermieden. Dies verhindert irregulär konfigurierte Nekrosen und minimiert das Risiko der kritischen Erwärmung im Nah- und Fernfeld sowie die Wahrscheinlichkeit der Kavitationsbildung.

In der Vergangenheit vorgestellte Feedback-Mechanismen beruhten immer auf der vorausgesetzten Abschätzung der intraorganischen Energieabsorption und der Wärmediffusion. Ohne diese Kenntnisse war eine valide, reliable Feedback-Regulation mittels MR-Thermometrie nicht möglich. Für die Therapie von tief intraabdominell liegendem Gewebe mit pathologischen Strukturmerkmalen, wie sie in einem Myom vorherrschen, ist die Abschätzung dieser Parameter jedoch sehr schwierig. Darum bedarf es einer von gewebsspezifischen Eigenschaften unabhängigen Feedback-Kontrolle, die auf den in Echtzeit durch die MRT gewonnen Temperaturdaten beruht.

Das Feedback-Konzept in Verbindung mit der volumetrischen Sonifikation basiert auf der Variation der Sonifikationsdauer der einzelnen konzentrischen Bahnen (siehe dazu Abb. 6), bis die gewünschte thermische Dosis (240 Äquivalenzminuten) erreicht ist. Dann springt der Ultraschallfokus auf die nächstgelegene äußere Bahn oder beendet die Sonifikation. Zur Kontrolle der Effektivität im klinischen Gebrauch und der propagierten Vorteile wurden insgesamt 227 Feedback-Therapiezellen mit 205 herkömmlichen Therapiezellen mit festem Zeitschema miteinander verglichen. Bei Anwendung der Feedback-Zellen kam es in 50% aller Sonifikationen zu einem vorzeitigen Abbruch aufgrund von Software-Fehlern und damit verbundenem automatischem Stopp der Sonifikation. Insgesamt wurden sogar 71,4% aller Feedback-gesteuerten Sonifikationen

abgebrochen. Bei zunehmender Zellgröße erhöhte sich die Abbruchrate bis auf 87,1%. Demgegenüber steht eine Rate von 83,4% erfolgreich abgeschlossener Therapien unter Verwendung des herkömmlichen Sonifikationsschemas ohne Feedback-Regulation.

Es konnte festgestellt werden, dass 10% der Treatmentzellen eine Mindesttemperatur von 55°C nicht erreichen konnten, jedoch alle Feedbackzellen. Daneben erreichen die Feedbackzellen signifikant höhere Temperaturen, ohne jedoch ähnlich exzessive Temperaturmaxima zu erreichen, wie die herkömmlichen Therapiezellen. Erfolgreich beendete Feedbackzellen zeigen insgesamt ein signifikant konstanteres Temperaturverhalten, als abgeschlossene Treatmentzellen ($p=0,01$).

Hinsichtlich des Durchmessers der induzierten Nekrose (gemessen anhand der 240 Äquivalenzminuten-Isodose) weisen Feedbackzellen eine signifikant geringere Variabilität auf. Dabei zeigt sich für Feedbackzellen eine deutlich bessere Korrelation der induzierten Nekrose mit dem geplanten Durchmesser ($r=0,79$), als für unregulierte Therapiezellen ($r=0,38$). Die Erwartungen an den Feedback-Mechanismus können somit grundlegend bestätigt werden. Bei einer geringeren Varianz der untersuchten Parameter kommt es zu einer suffizienten Nekrotisierung. Dies gilt jedoch nur, wenn die Sonifikation erfolgreich abgeschlossen werden konnte.

Der Hauptgrund für die weniger starke Überlegenheit in der klinischen Anwendung des neuartigen Feedback-Mechanismus scheint die Systemstabilität zu sein. Die von Philips propagierten Verbesserungen in Effizienz und Konsistenz und die damit korrespondierenden im Tierversuch gewonnenen Ergebnisse der einzigen bisher veröffentlichten Studie zur Nutzung des Feedback-Mechanismus von Enholm et al. konnten damit nicht in vollem Umfang belegt werden (Enholm et al., 2009). Es kann festgestellt werden, dass der Feedback-Mechanismus methodisch zwar sicher und effizient funktioniert, die klinische Durchführbarkeit in der ersten Version jedoch noch nicht überzeugen kann.

Generell stimmen die in der klinischen Studie gewonnenen Ergebnisse mit den Daten der bisher einzigen in vivo Studie des neuen HIFU-Systems überein, die ebenfalls eine Verbesserung der Reproduzierbarkeit induzierter Läsionen durch den Feedback-Mechanismus beschreibt sowie eine Reduktion der Variabilität des Zelldurchmessers. Dafür wurden insgesamt 90 (30 Feedback-, sowie 60 Treatmentzellen) Sonifikationen in der Beinmuskulatur von Schweinen durchgeführt und in ähnlicher Weise wie in dieser Studie ausgewertet. Dort heißt es, aufgrund technischer Probleme vorzeitig abgebrochene Sonifikationen seien aus der Analyse ausgeschlossen worden, die Abbruchrate war jedoch mit 6,25% wesentlich niedriger als in der vorliegenden Studie.

Es zeigte sich eine hervorragende Korrelation von geplantem und tatsächlichem Zelldurchmesser (2,8-14% Abweichung) sowie sehr geringe Standardabweichungen. Vergleichende herkömmliche Zellen zeigten gerade bei größerem Zelldurchmesser geringere Ausdehnungen als erwartet und über alle Zellgrößen hinweg eine größere Varianz. Im Gegensatz zu den vorliegenden Ergebnissen waren die erreichten Temperaturen bei Nutzung des Feedback-Mechanismus tendenziell geringer, jedoch immer in erfolversprechendem Ausmaß. Konform sind die Beobachtungen der Varianz in der Sonifikationsdauer, die bei Verwendung von Feedback-Zellen sehr viel größer war. Aber gerade dies zeigt den Effekt des Regulationsmechanismus. Das unterschiedliche Temperaturaufnahmeverhalten des Gewebes wird durch unterschiedlich lange Sonifikation ausgeglichen und damit die Erwärmung individuell angepasst (Enholm et al., 2009).

Die Behandlung im Tierversuch erfolgte unter Vollnarkose und vollständiger Muskelrelaxierung. Durch Bewegung ausgelöste Artefakte konnten somit komplett ausgeschlossen werden. Bei der Therapie einer Extremität spielen auch atemabhängige Bewegungen keine Rolle. Gerade solche minimalen Bewegungen könnten jedoch ein Grund für die vielen fehlerhaften Sonifikationen sein. Bewegt sich das sehr kleine Messgebiet, dass für die Regulation verantwortlich ist, kann es zu Partialvolumeneffekten oder totaler Dislokation des Messpunktes kommen, die zu einem Abbruch der Sonifikation führen. Dieses Risiko steigt bei längerer Sonifikationsdauer, darum unterlagen vielleicht gerade die größeren Therapiezellen einer höheren Abbruchrate. Partialvolumeneffekte könnten durch eine höhere räumliche Auflösung des Temperaturmappings reduziert werden. Dies hätte jedoch längere Akquisitionszeiten zur Folge, was die zeitliche Auflösung der Thermometrie mindert. Die Form des Ultraschallfokus kann sich bei Durchdringen unterschiedlicher Gewebe verändern, das tatsächliche vom erwarteten Sonifikationszentrum abweichen, die Temperaturmessung erfolgt dann außerhalb des Bereiches maximaler Erwärmung.

Bei der Betrachtung erfolgreich abgeschlossener Sonifikationen zeigt der Feedback-Mechanismus sein Potenzial und kann hinsichtlich der therapeutischen Effektivität und Reliabilität bei niedriger Variabilität überzeugen. Probleme in der klinischen Anwendung aufgrund hoher Abbruchraten mindern jedoch den guten Eindruck und sind für die Praxis noch nicht überzeugend. Weitergehende Untersuchungen müssen die Gründe der prozeduralen Instabilität näher beleuchten.

5 Schlussfolgerung

HIFU hat sich in der vorliegenden Studie als effektive nichtinvasive Therapieoption in der Behandlung symptomatischer Uterusmyome erwiesen und stellt damit eine attraktive Alternative zu etablierten invasiven Verfahren dar. Dabei ist das System mit integrierter MR-gesteuerter Temperaturüberwachung technisch konsistent, sicher und nebenwirkungsarm. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion von myombedingter Symptomatik und Myomvolumen. Feedback-Regulation und volumetrische Sonifikation konnten dabei ihr Potenzial in der Therapieoptimierung unter Beweis stellen und bilden damit die Grundlage für eine vielversprechende Entwicklung im Bereich der nichtinvasiven Ablationsverfahren.

6 Zusammenfassung

Ziel der Studie war die Evaluation eines neuartigen MR-HIFU-Systems mit volumetrischer Sonifikation zur Ablation von Therapiezellen mit einem Durchmesser von bis zu 16 mm und Feedback-Regulation zur Senkung der Varianz in Temperaturverhalten und induzierter Nekrose zur Therapie symptomatischer Uterusmyome. Dabei kam das HIFU-System *Sonalleva* (Philips HealthCare) in Verbindung mit einem 1,5T-MRT (Achieva, Philips HealthCare) zum Einsatz.

Es wurden 27 Myome mit einer Größe von 125 ± 140 ml (6-520) bei 18 Patientinnen mittels HIFU ambulant behandelt, 21 Myome von 13 Patientinnen konnten nach sechs Monaten nachuntersucht werden. Bei der Behandlung wurden Therapiezellen mit festem Energie- und Zeitschema (TC) und Feedback-regulierte Therapiezellen (FC) genutzt und hinsichtlich Erfolgsrate, Durchmesser des induzierten Perfusionsschadens (NPV) und Temperaturentwicklung verglichen. Daneben wurde die Gesamtausdehnung der induzierten Nekrose bestimmt und die Größenentwicklung der Myome und des Perfusionsdefektes nach einem sowie nach sechs Monaten erfasst. Die Entwicklung der myombedingten Symptomatik wurde anhand eines spezifischen Fragebogens (UFS-QoL) ausgewertet. Zur Erfassung von klinischer Sicherheit und Effektivität erfolgte eine detaillierte Dokumentation der durchgeführten Therapien.

Der primär entstandene Perfusionsschaden betrug im Mittel $22,6 \pm 15\%$ (2-55) der therapierten Myome. Das Volumen der reevaluierten Myome wurde um 45,2% (5-100) reduziert ($p < 0,001$). Im Vergleich der genutzten 205 TC und 227 FC zeigte sich eine signifikant geringere Varianz des Feedback-Mechanismus hinsichtlich Größenausdehnung ($p < 0,001$) und Temperaturverhalten ($p = 0,01$) bei guter Korrelation zum geplanten Therapiezelldurchmesser ($r = 0,79$). Die mittels UFS-QoL als *Symptom Severity Score* erfassten Beschwerden konnten im Mittel von 51,4 Punkten auf 36,8 Punkte signifikant gesenkt werden ($p = 0,003$). Es zeigten sich keinerlei schwere Nebenwirkungen während der Therapie oder im Nachbeobachtungszeitraum.

Die volumetrische Sonifikation erwies sich als sicheres Verfahren. Der Feedback-Mechanismus ist eine vielversprechende Methode zur Reduktion exzessiver Temperaturerhöhung im Gewebe und Vermeidung insuffizienter Erwärmung und damit konstanter Gewebsnekrotisierung. Dies bestätigt die MR-gestützte HIFU-Therapie als attraktive nicht-invasive Option zur Therapie symptomatischer Uterusmyome.

7 Literaturverzeichnis

1. Banu NS, Gaze DC, Bruce H, Collinson PO, Belli AM, Manyonda IT (2007):
Markers of muscle ischemia, necrosis, and inflammation following uterine artery
embolization in the treatment of symptomatic uterine fibroids.
Am J Obstet Gynecol 196, 213 e211-215.
2. Bergamini V, Ghezzi F, Cromi A, Bellini G, Zanconato G, Scarperi S, Franchi M
(2005):
Laparoscopic radiofrequency thermal ablation: a new approach to symptomatic
uterine myomas.
Am J Obstet Gynecol 192, 768-773.
3. Burbank F (2004):
Childbirth and myoma treatment by uterine artery occlusion: do they share a
common biology?
J Am Assoc Gynecol Laparosc 11, 138-152.
4. Buttram VC, Jr., Reiter RC (1981):
Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management.
Fertil Steril 36, 433-445.
5. Chapman A, ter Haar G (2007):
Thermal ablation of uterine fibroids using MR-guided focused ultrasound-a truly
non-invasive treatment modality.
Eur Radiol 17, 2505-2511.
6. Chavez NF, Stewart EA (2001):
Medical treatment of uterine fibroids.
Clin Obstet Gynecol 44, 372-384.
7. Chen D, Wu J (2010):
An in vitro feasibility study of controlled drug release from encapsulated nanometer
liposomes using high intensity focused ultrasound.
Ultrasonics 50, 744-749.
8. Chen L, Rivens I, ter Haar G, Riddler S, Hill CR, Bensted JP (1993):
Histological changes in rat liver tumours treated with high-intensity focused
ultrasound.
Ultrasound Med Biol 19, 67-74.
9. Chen W, Zhu H, Zhang L, Li K, Su H, Jin C, Zhou K, Bai J, Wu F, Wang Z (2010):
Primary bone malignancy: effective treatment with high-intensity focused
ultrasound ablation.
Radiology 255, 967-978.
10. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Chatenoud L, Di Cintio E, Marsico S
(1999):
Diet and uterine myomas.
Obstet Gynecol 94, 395-398.
11. Chung AH, Jolesz FA, Hynynen K (1999):
Thermal dosimetry of a focused ultrasound beam in vivo by magnetic resonance
imaging.
Med Phys 26, 2017-2026.
12. Cook JD, Walker CL (2004):
Treatment strategies for uterine leiomyoma: the role of hormonal modulation.
Semin Reprod Med 22, 105-111.
13. Damianou C, Hynynen K (1994):
The effect of various physical parameters on the size and shape of necrosed
tissue volume during ultrasound surgery.
J Acoust Soc Am 95, 1641-1649.
14. Day Baird D, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM (2003):

- High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence.
Am J Obstet Gynecol 188, 100-107.
15. Denbow ML, Rivens IH, Rowland IJ, Leach MO, Fisk NM, ter Haar GR (2000):
Preclinical development of noninvasive vascular occlusion with focused ultrasonic surgery for fetal therapy.
Am J Obstet Gynecol 182, 387-392.
 16. Dromi S, Frenkel V, Luk A, Traugher B, Angstadt M, Bur M, Poff J, Xie J, Libutti SK, Li KC, Wood BJ (2007):
Pulsed-high intensity focused ultrasound and low temperature-sensitive liposomes for enhanced targeted drug delivery and antitumor effect.
Clin Cancer Res 13, 2722-2727.
 17. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F (2002):
Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas.
Am J Obstet Gynecol 186, 409-415.
 18. Enholm JK, Kohler MO, Quesson B, Mougnot C, Moonen CT, Sokka SD (2009):
Improved volumetric MR-HIFU ablation by robust binary feedback control.
IEEE Trans Biomed Eng 57, 103-113.
 19. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA (1980):
A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma.
Clin Orthop Relat Res 153, 106-120.
 20. Esnault O, Rouxel A, Le Nestour E, Gheron G, Leenhardt L (2010):
Minimally Invasive Ablation of a Toxic Thyroid Nodule by High-Intensity Focused Ultrasound.
Am J Neuroradiol 31, 1967-1968.
 21. Fan X, Hynynen K (1996):
Ultrasound surgery using multiple sonications--treatment time considerations.
Ultrasound Med Biol 22, 471-482.
 22. Fennessy FM, Tempny CM, McDannold NJ, So MJ, Hesley G, Gostout B, Kim HS, Holland GA, Sarti DA, Hynynen K, Jolesz FA, Stewart EA (2007):
Uterine leiomyomas: MR imaging-guided focused ultrasound surgery--results of different treatment protocols.
Radiology 243, 885-893.
 23. Flake GP, Andersen J, Dixon D (2003):
Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review.
Environ Health Perspect 111, 1037-1054.
 24. Floridon C, Lund N, Thomsen SG (2001):
Alternative treatment for symptomatic fibroids.
Curr Opin Obstet Gynecol 13, 491-495.
 25. Funaki K, Fukunishi H, Funaki T, Kawakami C (2007a):
Mid-term outcome of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine myomas: from six to twelve months after volume reduction.
J Minim Invasive Gynecol 14, 616-621.
 26. Funaki K, Fukunishi H, Funaki T, Sawada K, Kaji Y, Maruo T (2007b):
Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids: relationship between the therapeutic effects and signal intensity of preexisting T2-weighted magnetic resonance images.
Am J Obstet Gynecol 196, 184 e181-186.
 27. Funaki K, Fukunishi H, Sawada K (2009):
Clinical outcomes of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine myomas: 24-month follow-up.
Ultrasound Obstet Gynecol 34, 584-589.

28. Gorny KR, Woodrum DA, Brown DL, Henrichsen TL, Weaver AL, Amrami KK, Hangiandreou NJ, Edmonson HA, Bouwsma EV, Stewart EA, Gostout BS, Ehman DA, Hesley GK (2011):
Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound of Uterine Leiomyomas: Review of a 12-month Outcome of 130 Clinical Patients.
J Vasc Interv Radiol 22, 857-864.
29. Gupta S, Jose J, Manyonda I (2008):
Clinical presentation of fibroids.
Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology 22 (4), 615-626.
30. Harding G, Coyne KS, Thompson CL, Spies JB (2008):
The responsiveness of the uterine fibroid symptom and health-related quality of life questionnaire (UFS-QOL).
Health Qual Life Outcomes 6, 99.
31. Harris GR (2009): FDA regulation of clinical high intensity focused ultrasound (HIFU) devices. Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference. 2009 (pp 145-148), 2009. Date of Publication: 2009.
32. Henderson PW, Lewis GK, Shaikh N, Sohn A, Weinstein AL, Olbricht WL, Spector JA (2010):
A portable high-intensity focused ultrasound device for noninvasive venous ablation.
J Vasc Surg 51, 707-711.
33. Hesley GK, Felmlee JP, Gebhart JB, Dunagan KT, Gorny KR, Kesler JB, Brandt KR, Glantz JN, Gostout BS (2006):
Noninvasive treatment of uterine fibroids: early Mayo Clinic experience with magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound.
Mayo Clin Proc 81, 936-942.
34. Hill CR, Rivens I, Vaughan MG, ter Haar GR (1994):
Lesion development in focused ultrasound surgery: a general model.
Ultrasound Med Biol 20, 259-269.
35. Hindley J, Gedroyc WM, Regan L, Stewart E, Tempny C, Hynnen K, McDannold N, Inbar Y, Itzchak Y, Rabinovici J, Kim HS, Geschwind JF, Hesley G, Gostout B, Ehrenstein T, Hengst S, Sklair-Levy M, Shushan A, Jolesz F (2004):
MRI guidance of focused ultrasound therapy of uterine fibroids: early results.
AJR Am J Roentgenol 183, 1713-1719.
36. Hindley J, Law PA, Hickey M, Smith SC, Lamping DL, Gedroyc WM, Regan L (2002):
Clinical outcomes following percutaneous magnetic resonance image guided laser ablation of symptomatic uterine fibroids.
Hum Reprod 17, 2737-2741.
37. Hindman JC (1966):
Proton Resonance Shift of Water in the Gas and Liquid States.
The Journal of Chemical Physics 44, 4582-4592.
38. Hynnen K (1991):
The threshold for thermally significant cavitation in dog's thigh muscle in vivo.
Ultrasound Med Biol 17, 157-169.
39. Illing RO, Kennedy JE, Wu F, ter Haar GR, Protheroe AS, Friend PJ, Gleeson FV, Cranston DW, Phillips RR, Middleton MR (2005):
The safety and feasibility of extracorporeal high-intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of liver and kidney tumours in a Western population.
Br J Cancer 93, 890-895.
40. Ishihara Y, Calderon A, Watanabe H, Okamoto K, Suzuki Y, Kuroda K (1995):

- A precise and fast temperature mapping using water proton chemical shift.
Magn Reson Med 34, 814-823.
41. Jonat W, Bauerschlag D, Maass-Poppenhusen K, Maass N, Löning M, Friedrich M, Lehmann-Willenbrock E, Bonatz G, Pfisterer J, Schollmeyer T, Kiechle M (2007): Gut- und bösartige Neubildungen des Corpus uteri. In: Diedrich K, Holzgreve W, Jonat W, Schultze-Mosgau A (Hrsg.): Gynäkologie und Geburtshilfe. ed. Vol 2; S. 236-244. Heidelberg: Springer.
 42. Kennedy JE, Ter Haar GR, Cranston D (2003): High intensity focused ultrasound: surgery of the future? Br J Radiol 76, 590-599.
 43. Kohler MO, Mougnot C, Quesson B, Enholm J, Le Bail B, Laurent C, Moonen CT, Ehnholm GJ (2009): Volumetric HIFU ablation under 3D guidance of rapid MRI thermometry. Med Phys 36, 3521-3535.
 44. Kovatcheva RD, Vlahov JD, Shinkov AD, Borissova AM, Hwang JH, Arnaud F, Hegedus L (2010): High-intensity focused ultrasound to treat primary hyperparathyroidism: a feasibility study in four patients. AJR Am J Roentgenol 195, 830-835.
 45. Kremkau FW (1979): Cancer therapy with ultrasound: a historical review. J Clin Ultrasound 7, 287-300.
 46. Laughlin SK, Schroeder JC, Baird DD (2010): New directions in the epidemiology of uterine fibroids. Semin Reprod Med 28, 204-217.
 47. LeBlang SD, Hocter K, Steinberg FL (2010): Leiomyoma shrinkage after MRI-guided focused ultrasound treatment: report of 80 patients. AJR Am J Roentgenol 194, 274-280.
 48. Leon-Villapalos J, Kaniorou-Larai M, Dziewulski P (2005): Full thickness abdominal burn following magnetic resonance guided focused ultrasound therapy. Burns 31, 1054-1055.
 49. Lippman SA, Warner M, Samuels S, Olive D, Vercellini P, Eskenazi B (2003): Uterine fibroids and gynecologic pain symptoms in a population-based study. Fertil Steril 80, 1488-1494.
 50. Luciano AA (2009): Myomectomy. Clin Obstet Gynecol 52, 362-371.
 51. Lukka H, Waldron T, Chin J, Mayhew L, Warde P, Winquist E, Rodrigues G, Shayegan B (2010): High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: a practice guideline. Can Urol Assoc J 4, 232-236.
 52. Lynn JG, Zwemer RL, Chick AJ, Miller AE (1942): A New Method for the Generation and Use of Focused Ultrasound in Experimental Biology. J Gen Physiol 26, 179-193.
 53. Mara M, Maskova J, Fucikova Z, Kuzel D, Belsan T, Sosna O (2008): Midterm clinical and first reproductive results of a randomized controlled trial comparing uterine fibroid embolization and myomectomy. Cardiovasc Intervent Radiol 31, 73-85.
 54. Martin RM (1972): Piezoelectricity.

- Phys. Rev. B 5, 1607-1613.
55. Mason TJ (1998):
A sound investment.
Chem Ind 21, 878-882.
 56. McDannold N, King RL, Jolesz FA, Hynynen KH (2000):
Usefulness of MR imaging-derived thermometry and dosimetry in determining the threshold for tissue damage induced by thermal surgery in rabbits.
Radiology 216, 517-523.
 57. McDannold N, Tempny CM, Fennessy FM, So MJ, Rybicki FJ, Stewart EA, Jolesz FA, Hynynen K (2006):
Uterine leiomyomas: MR imaging-based thermometry and thermal dosimetry during focused ultrasound thermal ablation.
Radiology 240, 263-272.
 58. Metzner A, Chun KR, Neven K, Fuernkranz A, Ouyang F, Antz M, Tilz R, Zerm T, Koektuerk B, Wissner E, Koester I, Ernst S, Boczor S, Kuck KH, Schmidt B (2010):
Long-term clinical outcome following pulmonary vein isolation with high-intensity focused ultrasound balloon catheters in patients with paroxysmal atrial fibrillation.
Europace 12, 188-193.
 59. Mikami K, Murakami T, Okada A, Osuga K, Tomoda K, Nakamura H (2008):
Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound ablation of uterine fibroids: early clinical experience.
Radiat Med 26, 198-205.
 60. Miller NR, Bamber JC, ter Haar GR (2004):
Imaging of temperature-induced echo strain: preliminary in vitro study to assess feasibility for guiding focused ultrasound surgery.
Ultrasound Med Biol 30, 345-356.
 61. Morita Y, Ito N, Hikida H, Takeuchi S, Nakamura K, Ohashi H (2008):
Non-invasive magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound treatment for uterine fibroids - early experience.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 139, 199-203.
 62. Nemethy G, Scheraga HA (1962):
Structure of water and hydrophobic bonding in proteins. 1. a model for thermodynamic properties of liquid water.
Journal of Chemical Physics 36, 3382-3392.
 63. Neven K, Schmidt B, Metzner A, Otomo K, Nuyens D, De Potter T, Chun KR, Ouyang F, Kuck KH (2010):
Fatal end of a safety algorithm for pulmonary vein isolation with use of high-intensity focused ultrasound.
Circ Arrhythm Electrophysiol 3, 260-265.
 64. Niu H, Simari RD, Zimmermann EM, Christman GM (1998):
Nonviral vector-mediated thymidine kinase gene transfer and ganciclovir treatment in leiomyoma cells.
Obstet Gynecol 91, 735-740.
 65. Okada A, Morita Y, Fukunishi H, Takeichi K, Murakami T (2009):
Non-invasive magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment of uterine fibroids in a large Japanese population: impact of the learning curve on patient outcome.
Ultrasound Obstet Gynecol 34, 579-583.
 66. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Fedele L, Rabaiotti M, Luchini L (1992):
Oral contraceptive use and risk of uterine fibroids.
Obstet Gynecol 79, 430-433.
 67. Parker WH (2007):
Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas.

- Fertil Steril 87, 725-736.
68. Peters RD, Hinks RS, Henkelman RM (1998):
Ex vivo tissue-type independence in proton-resonance frequency shift MR thermometry.
Magn Reson Med 40, 454-459.
 69. Pritts EA, Parker WH, Olive DL (2009):
Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence.
Fertil Steril 91, 1215-1223.
 70. Pron G, Bennett J, Common A, Wall J, Asch M, Sniderman K (2003):
The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 2. Uterine fibroid reduction and symptom relief after uterine artery embolization for fibroids.
Fertil Steril 79, 120-127.
 71. Quesson B, Merle M, Kohler MO, Mougenot C, Roujol S, de Senneville BD, Moonen CT (2010):
A method for MRI guidance of intercostal high intensity focused ultrasound ablation in the liver.
Med Phys 37, 2533-2540.
 72. Rieke V, Butts Pauly K (2008):
MR thermometry.
J Magn Reson Imaging 27, 376-390.
 73. Sakuhara Y, Shimizu T, Kodama Y, Sawada A, Endo H, Abo D, Hasegawa T, Miyasaka K (2006):
Magnetic resonance-guided percutaneous cryoablation of uterine fibroids: early clinical experiences.
Cardiovasc Intervent Radiol 29, 552-558.
 74. Sapareto SA, Dewey WC (1984):
Thermal dose determination in cancer therapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 10, 787-800.
 75. Schmitz AC, Gianfelice D, Daniel BL, Mali WP, van den Bosch MA (2008):
Image-guided focused ultrasound ablation of breast cancer: current status, challenges, and future directions.
Eur Radiol 18, 1431-1441.
 76. Schneider WG, Bernstein HJ, Pople JA (1958):
Proton Magnetic Resonance Chemical Shift of Free (Gaseous) and Associated (Liquid) Hydride Molecules.
The Journal of Chemical Physics 28, 601-607.
 77. Schwartz SM, Marshall LM, Baird DD (2000):
Epidemiologic contributions to understanding the etiology of uterine leiomyomata.
Environ Health Perspect 108 Suppl 5, 821-827.
 78. Scialli AR (1998):
Alternatives to hysterectomy for benign conditions.
Int J Fertil Womens Med 43, 186-191.
 79. Shen SH, Fennessy F, McDannold N, Jolesz F, Tempany C (2009):
Image-guided thermal therapy of uterine fibroids.
Semin Ultrasound CT MR 30, 91-104.
 80. Spies JB, Coyne K, Guaou G, Guaou N, Boyle D, Skyrnarz-Murphy K, Gonzalves SM (2002a):
The UFS-QOL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata.
Obstet Gynecol 99, 290-300.
 81. Spies JB, Myers ER, Worthington-Kirsch R, Mulgund J, Goodwin S, Mauro M (2005):
The FIBROID Registry: symptom and quality-of-life status 1 year after therapy.

- Obstet Gynecol 106, 1309-1318.
82. Spies JB, Spector A, Roth AR, Baker CM, Mauro L, Murphy-Skrynarz K (2002b): Complications after uterine artery embolization for leiomyomas. Obstet Gynecol 100, 873-880.
83. Stewart EA (2001): Uterine fibroids. Lancet 357, 293-298.
84. Stewart EA, Gedroyc WM, Tempany CM, Quade BJ, Inbar Y, Ehrenstein T, Shushan A, Hindley JT, Goldin RD, David M, Sklair M, Rabinovici J (2003): Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors: safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique. Am J Obstet Gynecol 189, 48-54.
85. Stewart EA, Gostout B, Rabinovici J, Kim HS, Regan L, Tempany CM (2007): Sustained relief of leiomyoma symptoms by using focused ultrasound surgery. Obstet Gynecol 110, 279-287.
86. Stewart EA, Rabinovici J, Tempany CM, Inbar Y, Regan L, Gostout B, Hesley G, Kim HS, Hengst S, Gedroyc WM (2006): Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. Fertil Steril 85, 22-29.
87. Tempany CM, Stewart EA, McDannold N, Quade BJ, Jolesz FA, Hynynen K (2003): MR imaging-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas: a feasibility study. Radiology 226, 897-905.
88. Thuroff S, Chaussy C, Vallancien G, Wieland W, Kiel HJ, Le Duc A, Desgrandchamps F, De La Rosette JJ, Gelet A (2003): High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study. J Endourol 17, 673-677.
89. Tropeano G, Amoroso S, Scambia G (2008): Non-surgical management of uterine fibroids. Hum Reprod Update 14, 259-274.
90. Uchida T, Shoji S, Nakano M, Hongo S, Nitta M, Murota A, Nagata Y (2009): Transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: eight-year experience. Int J Urol 16, 881-886.
91. Wegienka G, Baird DD, Hertz-Picciotto I, Harlow SD, Steege JF, Hill MC, Schectman JM, Hartmann KE (2003): Self-reported heavy bleeding associated with uterine leiomyomata. Obstet Gynecol 101, 431-437.
92. Wood RW, Loomis A (1927): The physical and biological effects of high frequency sound-waves of great intensity. Phil. Mag. 4, 7-14.
93. Wu F, Wang ZB, Cao YD, Chen WZ, Bai J, Zou JZ, Zhu H (2003): A randomised clinical trial of high-intensity focused ultrasound ablation for the treatment of patients with localised breast cancer. Br J Cancer 89, 2227-2233.
94. Wu F, Wang ZB, Wang ZL (1998): Changes in ultrasonic images of tissue damaged by high-intensity focused ultrasound in vivo. The Journal of the Acoustical Society of America 103, 2869.

95. Wyshak G, Frisch RE, Albright NL, Albright TE, Schiff I (1986):
Lower prevalence of benign diseases of the breast and benign tumours of the reproductive system among former college athletes compared to non-athletes.
Br J Cancer 54, 841-845.
96. Zaher S, Gedroyc W, Lyons D, Regan L (2010):
A novel method to aid in the visualisation and treatment of uterine fibroids with MRgFUS in patients with abdominal scars.
Eur J Radiol 76, 269-273.
97. Zhang L, Chen WZ, Liu YJ, Hu X, Zhou K, Chen L, Peng S, Zhu H, Zou HL, Bai J, Wang ZB (2009):
Feasibility of magnetic resonance imaging-guided high intensity focused ultrasound therapy for ablating uterine fibroids in patients with bowel lies anterior to uterus.
Eur J Radiol 73, 396-403.
98. Zippel DB, Papa MZ (2005):
The use of MR imaging guided focused ultrasound in breast cancer patients; a preliminary phase one study and review.
Breast Cancer 12, 32-38.

8 Anhang

**FRAGEBOGEN ZU BESCHWERDEN BEI GEBÄRMUTTERMYOMEN UND
GESUNDHEITSBEZOGENER LEBENSQUALITÄT**
(German version of the UFS-QOL)

Unten sind einige Beschwerden aufgeführt, die bei Frauen mit Gebärmuttermyomen auftreten können. Betrachten Sie bitte alle diese Beschwerden im Zusammenhang mit Ihren Gebärmuttermyomen oder Ihrer Monatsblutung. In diesen Fragen geht es darum, wie sehr Ihnen diese Beschwerden in den letzten drei Monaten zu schaffen gemacht haben.

Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Bitte achten Sie darauf, dass Sie bei jeder Frage die Antwort ankreuzen (*), die am meisten auf Sie zutrifft. Wenn eine Frage nicht auf Sie zutrifft, kreuzen Sie bitte als Antwort "überhaupt nicht" an.

| Wie sehr hat Ihnen in den letzten drei Monaten folgendes zu schaffen gemacht: | Überhaupt nicht | Ein wenig | Mäßig | Ziemlich | Sehr |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Starke Blutungen während Ihrer Periode? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Abgang von Blutgerinnseln während Ihrer Periode? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Schwankungen in der Dauer Ihrer Monatsblutung? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Unregelmäßigkeiten in Ihrem Monatszyklus? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Spannungs- oder Druckgefühl in der Beckengegend? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Häufiges Wasserlassen tagsüber? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Häufiges nächtliches Wasserlassen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Müdigkeit? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

In den folgenden Fragen geht es um die Auswirkungen der Myombeschwerden auf Ihr Leben und um Ihre Gefühle und Ihre Erfahrungen damit. Bitte beziehen Sie jede Frage auf die Erfahrungen, die Sie in den letzten drei Monaten mit Ihren Gebärmuttermyomen gemacht haben.

Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Bitte achten Sie darauf, dass Sie bei jeder Frage die Antwort ankreuzen (*), die am meisten auf Sie zutrifft. Wenn eine Frage nicht auf Sie zutrifft, kreuzen Sie bitte als Antwort "nie" an.

| Wie oft in den letzten drei Monaten haben die Beschwerden im Zusammenhang mit Ihren Gebärmuttermyomen... | Nie | Selten | Manchmal | Oft | Immer |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 9. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen gemacht haben, weil der Beginn oder die Dauer Ihrer Monatsblutung nicht vorhersehbar waren? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen gemacht haben, wenn Sie unterwegs sein wollten? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Sie körperlich in dem, was Sie tun konnten, (z.B. Sport, spazieren gehen,...) beeinträchtigt? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. dazu geführt, dass Sie sich müde oder erschöpft gefühlt haben? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13. dazu geführt, dass Sie weniger Zeit mit Sport oder anderen körperlichen Aktivitäten verbracht haben? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14. dazu geführt, dass Sie das Gefühl hatten, Ihr Leben nicht im Griff zu haben? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 15. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen darüber gemacht haben, dass Sie Ihre Unterwäsche beschmutzen könnten? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 16. dazu geführt, dass Sie das Gefühl hatten, weniger leistungsfähig zu sein? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17. dazu geführt, dass Sie sich tagsüber schläfrig gefühlt haben? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18. dazu geführt, dass es Ihnen unangenehm war, dass man Ihnen die Gewichtszunahme ansehen könnte? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| Wie oft in den letzten drei Monaten haben die Beschwerden im Zusammenhang mit Ihren Gebärmuttermyomen... | Nie | Selten | Manchmal | Oft | Immer |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 19. dazu geführt, dass es Ihnen schwer fiel, das zu tun, was Sie normalerweise tun? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 20. Ihre Kontakte und Unternehmungen mit anderen Menschen (z.B. ins Kino, in ein Restaurant oder auf eine Party gehen) beeinträchtigt? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 21. dazu geführt, dass Ihnen Größe und Aussehen Ihres Bauches peinlich waren? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 22. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen darüber gemacht haben, dass Sie die Bettwäsche beschmutzen könnten? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 23. dazu geführt, dass Sie traurig, mutlos oder ohne Hoffnung waren? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 24. dazu geführt, dass Sie niedergeschlagen waren? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 25. dazu geführt, dass Sie sich völlig erschöpft fühlten? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 26. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen über Ihre Gesundheit gemacht haben? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 27. dazu geführt, dass Sie sorgfältiger geplant haben, was Sie tun wollten? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 28. dazu geführt, dass es Ihnen lästig war, immer Ersatzbinden, Tampons oder Kleidung zum Wechseln bei sich zu haben, um „Missgeschicke“ zu vermeiden? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 29. dazu geführt, dass Sie in peinliche Situationen gerieten? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 30. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen über Ihre Zukunft gemacht haben? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 31. dazu geführt, dass Sie gereizt waren? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| Wie oft in den letzten drei Monaten haben die Beschwerden im Zusammenhang mit Ihren Gebärmuttermyomen... | Nie | Selten | Manchmal | Oft | Immer |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 32. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen darüber gemacht haben, dass Sie Ihre Oberbekleidung beschmutzen könnten? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 33. einen Einfluß darauf gehabt, wie weit die Kleidung war, die Sie während Ihrer Monatsblutung trugen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 34. Ihnen das Gefühl gegeben, dass Sie Ihre Gesundheit nicht im Griff haben? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 35. dazu geführt, dass Sie sich schwach fühlten, als würde Energie aus Ihrem Körper gezogen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 36. Ihr sexuelles Verlangen gedämpft? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 37. dazu geführt, dass Sie sexuelle Betätigung vermieden haben? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

9 Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater PD Dr. med. Peter Hunold für seine Unterstützung bei der Erstellung der vorliegenden Dissertation, die Anleitung zur Erstellung einer wissenschaftlichen Arbeit, die Hilfe bei der Fokussierung auf das Wesentliche, konstruktive Kritik und die entscheidenden Fragen und Anregungen zum Thema.

Ich danke Dr. med. Thomas Eckey sowie dem gesamten HIFU-Team des UKSH Lübeck für die Unterstützung bei der klinischen Arbeit und der Datenerhebung für diese Dissertation und die geduldige und zeitintensive Betreuung.

Mein Dank geht in besonderer Weise an meine Eltern für die uneingeschränkte fortwährende Unterstützung während der Erarbeitung dieser Dissertation und des gesamten Medizinstudiums. Ihr verlässlicher Rückhalt und ihr kompromissloses Vertrauen haben mir meinen bisherigen Weg ermöglicht und mir Mut und Kraft gegeben, meine Ziele zu erreichen und meine Ideen und Vorstellungen zu verwirklichen.

Natürlich danke ich ganz herzlich Nina Gros, der Liebe meines Lebens, für all die unbeschreibliche und unvergleichliche Unterstützung in den letzten Jahren, für Ihr Verständnis für meine Arbeit und den immer wieder nötigen und ersehnten Ausgleich zur wissenschaftlichen Tätigkeit. Die Liebe und das Glück, das sie mir geschenkt hat, sind mit Worten nicht aufzuwiegen und lassen mich mit Optimismus und Zufriedenheit auf die bevorstehenden Herausforderungen schauen.

10 Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version
dieser Dissertation
aus Gründen des Datenschutzes
nicht enthalten.